

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6768789号
(P6768789)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(24) 登録日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(51) Int.Cl.

GO 1 N 33/74 (2006.01)

F 1

GO 1 N 33/74

請求項の数 4 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2018-506539 (P2018-506539)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月12日 (2016.8.12)
 (65) 公表番号 特表2018-529941 (P2018-529941A)
 (43) 公表日 平成30年10月11日 (2018.10.11)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/046904
 (87) 國際公開番号 WO2017/027851
 (87) 國際公開日 平成29年2月16日 (2017.2.16)
 審査請求日 令和1年6月21日 (2019.6.21)
 (31) 優先権主張番号 62/204,723
 (32) 優先日 平成27年8月13日 (2015.8.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 503345477
 コーセプト セラピューティクス, イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 25, メンロ パーク, コモンウェル
 ス ドライブ 149
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 モライティス, アンドレアス ジー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 25, メンロ パーク, コモンウェル
 ス ドライブ 149

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ACTH 依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法において使用するための、ミフェブリストンを含む組成物であって、ここで、該鑑別診断は、異所性 ACTH 症候群とクッシング病との鑑別診断であり、該方法は、

(i) クッシング症候群を有しあつ高 ACTH レベルも有する患者を選択する工程；
 (ii) 正常な視床下部下垂体副腎 (HPA) 機能を有する人において脳下垂体からの ACTH を少なくとも 2 倍増加させるのに十分な用量のミフェブリストンを投与する工程；
 (iii) 少なくとも 2 時間待つ工程；および

(iv) 該患者から ACTH 濃度比を得る工程であって、ここで、該比は、左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中および末梢静脈サンプルから得られた流体中の ACTH 濃度から導かれる、工程

を含み、ここで、該下錐体静脈洞からの ACTH 濃度を該末梢静脈サンプルからの ACTH 濃度で割ったときの 3 を超える ACTH 濃度比が、クッシング病の診断となる、組成物。

【請求項 2】

前記末梢静脈サンプルが、頸静脈サンプルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記比が、前記左および右の下錐体静脈洞から得られた流体中の ACTH 濃度から導かれる、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

【請求項 4】

前記下錐体静脈洞と前記末梢静脈サンプルの両方からの前記 A C T H 濃度の第 1 および第 2 のサンプリングが、5 ~ 10 分空けて行われる、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、2015年8月13日に出願された U S 仮出願 62/204,723 の利益を主張し、その全体の内容は本明細書に参照により組み込まれる。

【背景技術】**【0002】**

コルチゾールは、副腎によって産生されるステロイドであり、身体的および精神的ストレスに応答するため、ならびに適切なエネルギー供給および血糖値を維持するために、体内で使用される。コルチゾールの産生は、直接的な影響と負のフィードバック相互作用との複雑なセットを介して視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (H P A) によって高度に制御されている。健康な個体では、血流中のコルチゾールが不十分になると、コルチコトロピン放出ホルモン (C R H) を放出するように視床下部が誘発され、その C R H は、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H) を放出するように脳下垂体にシグナル伝達し、そして次に A C T H は、より多くのコルチゾールを産生するように副腎を刺激する。コルチゾールが過剰になると、視床下部による C R H の産生が阻害され、ゆえに、脳下垂体による A C T H の放出が阻害され、ひいてはコルチゾールの産生が抑制される。 H P A 制御は、コルチゾールレベルの概日リズムももたらし、朝にピークに達し、真夜中近くに最下点に達する。 H P A に関連する病理学的症状は、コルチゾールの概日リズムおよび A C T H の産生に影響し得、深刻な健康問題を引き起こし得る。

【0003】

クッシング症候群は、これらの問題の 1 つである。クッシング症候群を有する患者は、通常、あざができるやすい；腹部肥満症および細い腕と脚；顔面多血症；ざ瘡；近位筋脱力；および / または身体を横切る赤紫色縞を有する。クッシング症候群は、長期の過剰な循環コルチゾールを伴う症である高コルチゾール血症 (hypercortisolismia) を伴う。クッシング症候群は、糖質コルチコイド薬（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾンおよびヒドロコルチゾン）の過剰な使用が原因の外因性クッシング症候群および H P A 系における制御がきかなくなったり異常が原因の内因性クッシング症候群として分類され得る。内因性クッシング症候群は、A C T H 分泌の増加の非存在下におけるコルチゾールの過剰産生を特徴とする A C T H 非依存性クッシング症候群；過剰な A C T H 分泌を特徴とする A C T H 依存性クッシング症候群からなる。

【0004】

A C T H 依存性クッシング症候群には、内因性クッシング症候群を有する患者のおよそ 80 % が含まれ、2 つの主な形態：クッシング病および異所性 A C T H 症候群からなる。前者は、下垂体腫瘍が原因であり、後者は、下垂体外の腫瘍が原因である。クッシング病と異所性 A C T H 症候群との間の正確な鑑別診断は、異所性 A C T H 分泌の起源を特定するために経蝶形骨 (transphenoidal) 手術または適切なイメージングを推奨する内分泌医にとって重要である。

【0005】

A C T H 依存性クッシング症候群を有する患者を鑑別診断する現行のアプローチの 1 つは、下錐体静脈洞 (I P S) (下錐体静脈洞サンプリング (I P S S) と称される手順) と内頸静脈または別の末梢静脈の両方から同時に得たサンプル由来の A C T H レベルを計測することを含む。本明細書中で C R H - I P S S と称される 1 つのアプローチでは、5 つの血液サンプルを、C R H 投与の前に 2 回および後に 3 回、各 I P S および内頸静脈から採取する。C R H 投与の前の > 2 および後の > 3 という中枢対末梢 A C T H 比が、クッシング病と一致する一方で、それより低い比は、異所性 A C T H 症候群を支持する。この手順は、長期のカテーテル留置を必要とし、感染、血栓症または出血の可能性がカテーテ

10

20

30

40

50

ル留置の持続時間とともに上昇する。さらに、C R Hは、作製するのに費用のかかるタンパク質であり、2011年から2013年はじめにおいて供給不足を引き起こしたことから、高度な取扱いが求められる。したがって、A C T H依存性クッシング症候群を有する患者を鑑別診断するためのC R H - I P S Sの結果は、曖昧な領域に入ることが多い。C R Hに代わる酢酸デスモプレシン(D D A V P)も、I P S Sに対して使用されてきたが、同様の欠点を有する。

【0006】

本明細書中でメチラポン - I P S Sと称される別のアプローチは、C R Hの代わりにメチラポンをI P S Sの前に患者に投与することおよびメチラポン投与後にだけ患者からサンプルを採取することを除いては上記のアプローチと似ている。メチラポン - I P S Sは、メチラポン投与前のサンプリングの必要を無くすがゆえに、カテーテル留置の持続時間を短縮し、かつカテーテル留置に関連する感染、血栓症(t h r o m b i s)または出血の可能性を低下させるので、C R H - I P S Sを改善するが、大きな限界も有する。第1に、メチラポンは、11 - ヒドロキシラーゼによる11 - デオキシコルチゾールからコルチゾールへの変換を阻止するように作用して、コルチゾールレベルの低下を引き起こし、それにより、A C T Hの産生および放出が刺激される。このA C T H分泌に対する作用は、間接的であるので、検査結果は、コルチゾール合成に影響する他の因子によって歪められ得る。第2に、コルチゾール合成遮断剤として、メチラポンの処置(特に高用量)は、副腎機能不全をもたらし得るか、またはコルチゾールを必要とする様々な正常な身体機能(例えば、抗ストレスおよび抗炎症機能)に悪影響を及ぼし得る。第3に、メチラポンは、現在、米国では利用できないので、その結果として、この診断方法は、この国の多くの患者の手に届かない。

10

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

第1の態様において、高コルチゾール血症を有する患者における副腎皮質刺激ホルモン(A C T H)依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法が、本明細書中に提供され、ここで、その鑑別診断は、異所性A C T H症候群とクッシング病との鑑別診断である。その方法は、(i)クッシング症候群および高A C T Hレベルを有する患者を選択する工程；(ii)正常なH P A機能を有する人において脳下垂体からのA C T Hを少なくとも2倍増加させるのに十分な用量の糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト(G R A)を投与する工程；(iii)少なくとも2時間待つ工程；および(iv)左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中のA C T H濃度と、末梢静脈、例えば、頸静脈から得られた流体からのA C T H濃度の両方から導かれるA C T H濃度比を、その患者から得る工程を含む。A C T H濃度比が、3より高い場合、その患者は、クッシング病と診断される。

30

【0008】

いくつかの実施形態において、末梢静脈サンプルは、頸静脈サンプルである。いくつかの実施形態において、その比は、左および右の下錐体静脈洞から得られた流体中のA C T H濃度から導かれる。いくつかの実施形態において、G R Aは、糖質コルチコイドレセプターの選択的インヒビターである。いくつかの場合において、下錐体静脈洞と末梢静脈サンプルの両方からのA C T Hの第1および第2のサンプリングは、5～10分空けて行われる。

40

【0009】

いくつかの場合において、G R Aは、糖質コルチコイドレセプターの選択的インヒビターである。いくつかの実施形態において、G R Aは、ステロイド骨格の11 - 位に少なくとも1つのフェニル含有部分を有するステロイド骨格を含む。いくつかの場合において、ステロイド骨格の11 - 位におけるフェニル含有部分は、ジメチルアミノフェニル部分である。いくつかの場合において、G R Aは、ミフェブリストンである。いくつかの実施形態において、G R Aは、11 - (4 -ジメチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4 , 9エストラジエン - 3 - オンおよび(17)

50

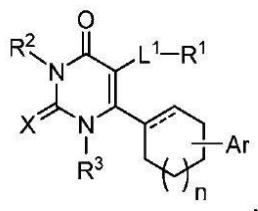
- 17 - ヒドロキシ - 19 - (4 - メチルフェニル) アンドロスタ - 4 , 9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストは、(11 , 17) - 11 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オンである。

【0010】

いくつかの実施形態において、G R A は、非ステロイド骨格を有する。いくつかの場合において、G R A 骨格は、シクロヘキシルピリミジンである。いくつかの場合において、シクロヘキシルピリミジンは、以下の式：

【化1】

10



(破線は、存在しないかまたは結合であり；Xは、OおよびSからなる群より選択され；R¹は、1～3個のR^{1a}基で必要に応じて置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；各R^{1a}は、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルキルOR^{1b}、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ(haloaloxoxy)、OR^{1b}、NR^{1b}R^{1c}、C(O)R^{1b}、C(O)OR^{1b}、OC(O)R^{1b}、C(O)NR^{1b}R^{1c}、NR^{1b}C(O)R^{1c}、SO₂R^{1b}、SO₂NR^{1b}R^{1c}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；R^{1b}およびR^{1c}は、各々独立して、HおよびC_{1～6}アルキルからなる群より選択され；R²は、H、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキル-OR^{1b}、C_{1～6}アルキルNR^{1b}R^{1c}およびC_{1～6}アルキレンヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；R³は、HおよびC_{1～6}アルキルからなる群より選択され；Arは、1～4個のR⁴基で必要に応じて置換されるアリールであり；各R⁴は、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキルおよびC_{1～6}ハロアルコキシからなる群より選択され；L¹は、結合またはC_{1～6}アルキレンであり；下付き文字nは、0～3の整数である)またはその塩および異性体を有する。

20

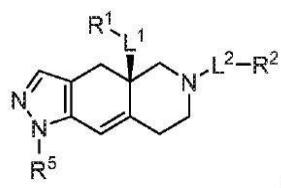
【0011】

30

いくつかの場合において、G R A 骨格は、縮合アザデカリンである。いくつかの場合において、その縮合アザデカリンは、以下の式：

【化2】

30



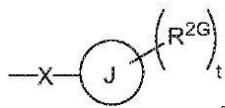
40

(式中、L¹およびL²は、結合および非置換アルキレンから独立して選択されるメンバーであり；R¹は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-OR^{1A}、NR^{1C}R^{1D}、-C(O)NR^{1C}R^{1D}および-C(O)OR^{1A}から選択されるメンバーであり、ここで、R^{1A}は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり；R^{1C}およびR^{1D}は、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、必要に応じて連結して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、必要に

50

応じて、さらなる環窒素を含み、R²は、式：

【化3】



(式中、R²Gは、水素、ハロゲン、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-CNおよび-CF₃から選択されるメンバーであり；Jは、フェニルであり；tは、0～5の整数であり；Xは、-S(O₂)-である)を有し；R⁵は、1～5個のR^{5A}基で必要に応じて置換されるフェニルであり、ここで、R^{5A}は、水素、ハロゲン、-OR^{5A1}、S(O₂)NR^{5A2}R^{5A3}、-CNおよび非置換アルキルから選択されるメンバーであり、R^{5A1}は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、R^{5A2}およびR^{5A3}は、水素および非置換アルキルから独立して選択されるメンバーである)を有する化合物またはその塩および異性体である。

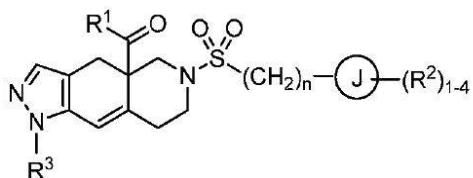
【0012】

いくつかの場合において、GRA骨格は、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンまたはオクタヒドロ縮合アザデカリンである。いくつかの場合において、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンは、式：

【化4】

10

20



(式中、R¹は、R^{1a}から各々独立して選択される1～4個の基で必要に応じて置換される、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；各R^{1a}は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、CN、N-オキシド、C₃₋₈シクロアルキルおよびC₃₋₈ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；環Jは、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され、ここで、そのヘテロシクロアルキル環およびヘテロアリール環は、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有し；各R²は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル-C₁₋₆アルコキシ、CN、OH、NR^{2a}R^{2b}、C(O)R^{2a}、C(O)OR^{2a}、C(O)NR^{2a}R^{2b}、SR^{2a}、S(O)R^{2a}、S(O)₂R^{2a}、C₃₋₈シクロアルキルおよびC₃₋₈ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、ここで、そのヘテロシクロアルキル基は、1～4個のR^{2c}基で必要に応じて置換されるか；あるいは、同じ炭素に連結している2つのR²基は、一体となって、オキソ基(=O)を形成するか；あるいは、2つのR²基は、一体となって、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、そのヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR^{2d}基で必要に応じて置換され；R^{2a}およびR^{2b}は、各々独立して、水素およびC₁₋₆アルキルからなる群より選択され；各R^{2c}は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、CNおよびNR^{2a}R^{2b}からなる群より選択され；各R^{2d}は、独立して、水素およびC₁₋₆アルキルからなる群より選択されるか、または同じ環原子に結合している2つのR^{2d}基は、一体となって、(=O)を形成し；R³は、1～4個のR^{3a}基で必要に応じて置換されるか；あるいは、同じ炭素に連結している2つのR^{3a}基は、一体となって、(=O)を形成する)を有する化合物またはその塩および異性体である。

30

40

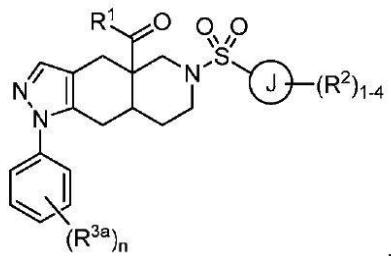
50

基で各々必要に応じて置換される、フェニルおよびピリジルからなる群より選択され；各 R^{3a} は、独立して、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され；下付き文字 n は、0～3の整数である) またはその塩および異性体を有する。

【0013】

いくつかの場合において、オクタヒドロ縮合アザデカリンは、式：

【化5】



10

(式中、 R^1 は、 R^{1a} から各々独立して選択される1～4個の基で必要に応じて置換される、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；各 R^{1a} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、N-オキシドおよび C_{3-8} シクロアルキルからなる群より選択され；環 J は、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するアリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され；各 R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル- C_{1-6} アルコキシ、CN、OH、 $NR^{2a}R^{2b}$ 、 $C(O)R^{2a}$ 、 $C(O)OR^{2a}$ 、 $C(O)NR^{2a}R^{2b}$ 、 SR^{2a} 、 $S(O)R^{2a}$ 、 $S(O)_{2-}R^{2a}$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する C_{3-8} ヘテロシクロアルキルからなる群より選択されるか；あるいは、隣接する環原子上の2つの R^2 基は、一体となって、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、そのヘテロシクロアルキル環は、1～3個の R^{2c} 基で必要に応じて置換され； R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、各々独立して、水素および C_{1-6} アルキルからなる群より選択され；各 R^{3a} は、独立してハロゲンであり；下付き文字 n は、0～3の整数である) またはその塩および異性体を有する。

20

【0014】

さらに別の態様において、患者における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法において使用するための糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト (GRA) を含む診断用組成物または診断キットが本明細書中に提供され、ここで、その鑑別診断は、異所性ACTH症候群とクッシング病との鑑別診断であり、その方法は、クッシング症候群および高ACTHレベルを有する患者からACTH濃度比を測定する工程を含み、ここで、その患者は、静脈サンプルを取り出す少なくとも2時間前に、ある用量の糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト (GRA) を投与されており、その患者に投与されるGRAの量は、正常な (normal) 視床下部 (hypothalamus) 下垂体副腎 (HPA) 機能を有する人において脳下垂体からのACTHを少なくとも2倍増加させるのに十分であり；そのACTH濃度比は、左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中および末梢静脈サンプルから得られた流体中のACTH濃度から導かれ；その下錐体静脈洞サンプルからのACTH濃度を末梢静脈洞サンプルからのACTH濃度で割ったときの3を超えるACTH濃度比が、クッシング病の診断を示す。さらに、上に記載された第1の態様におけるすべての実施形態が、本開示のこの態様にも含まれる。

30

【0015】

40

50

さらに別の態様において、患者における副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）依存性クッシング症候群の鑑別診断を示す測定値を得る方法が、本明細書中に提供され、ここで、その鑑別診断は、異所性A C T H症候群とクッシング病との鑑別診断であり、その方法は、（i）クッシング症候群および高A C T Hレベルを有する患者からA C T H濃度比を測定する工程を含み、ここで、その患者は、静脈サンプルを取り出す少なくとも2時間前に、ある用量の糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト（G R A）を投与されており、その患者に投与されるG R Aの量は、正常な視床下部下垂体副腎（H P A）機能を有する人において脳下垂体からのA C T Hを少なくとも2倍増加させるのに十分であり；そのA C T H濃度比は、左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中および末梢静脈サンプルから得られた流体中のA C T H濃度から導かれ；その下錐体静脈洞サンプルからのA C T H濃度を末梢静脈洞サンプルからのA C T H濃度で割ったときの3を超えるA C T H濃度比が、クッシング病を示す。さらに、上に記載された第1の態様におけるすべての実施形態が、本開示のこの態様にも含まれる。

【0016】

さらに別の態様において、患者における副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法において使用するための糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト（G R A）が、本明細書中に提供され、ここで、その鑑別診断は、異所性A C T H症候群とクッシング病との鑑別診断であり、その方法は、（i）クッシング症候群を有しつつ高A C T Hレベルも有する患者を選択する工程；（i i）正常な視床下部下垂体副腎（H P A）機能を有する人において脳下垂体からのA C T Hを少なくとも2倍増加させるのに十分な用量のG R Aを投与する工程；（i i i）少なくとも2時間待つ工程；および（i v）その患者からA C T H濃度比を得る工程（ここで、その比は、左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中および末梢静脈サンプルから得られた流体中のA C T H濃度から導かれる）を含み、ここで、その下錐体静脈洞サンプルからのA C T H濃度を末梢静脈洞サンプルからのA C T H濃度で割ったときの3を超えるA C T H濃度比が、クッシング病の診断となる。さらに、上に記載された第1の態様におけるすべての実施形態が、本開示のこの態様にも含まれる。

【0017】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面から当業者に明らかになるだろう。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

I . 諸言

本発明は、A C T H依存性クッシング症候群を有する患者を鑑別診断するために、脳下垂体におけるA C T Hの産生を刺激する再現性のあるロバストな手段を提供するG R Aを使用することを含み、ここで、その鑑別診断は、異所性A C T H症候群とクッシング病との鑑別診断である。まずG R Aが投与され、次いで、A C T Hレベルを評価するために十分な時間が経過した後に、I P S Sによって血液サンプルが採取される。

【0019】

特許請求される方法は、既存の鑑別診断方法（例えば、C R H - I P S S、D D A V P - I P S Sおよびメチラポン - I P S S）にまさる多くの利点を有する。第1に、特許請求される方法は、メチラポン - I P S Sと比べて、よりロバストである。本発明において使用されるG R Aは、レセプターへのコルチゾールの結合を阻止するように作用し、ゆえに、コルチゾールがA C T Hの産生を阻害するのが妨げられ、A C T Hの産生／分泌が増加する。コルチゾール合成経路を阻止するように作用するメチラポンと比べて、A C T H刺激に対するG R Aの作用は、より直接的であるので、検査結果がより信頼できるものになる。第2に、G R Aは、経口的に送達可能であり、C R Hよりも製造および貯蔵にかかる費用が安いので、C R H / D D A V P - I P S Sと比べて、本方法は、対費用効果が高く、使い勝手が良い。第3に、C R H / D D A V P - I P S Sと比べて、本明細書中に開

10

20

30

40

50

示される方法は、G R Aの投与前に血液をサンプリングする必要を無くすので、カテーテル留置の持続時間を短縮し、長期のカテーテル留置に関する合併症を最小限に抑える。

I I . 定義

【 0 0 2 0 】

用語「内因性クッシング症候群」とは、過剰なコルチゾールレベルが身体自体のコルチゾールの過剰産生によって引き起こされるクッシング症候群の一形態のことを指す。

【 0 0 2 1 】

用語「副腎皮質刺激ホルモン（A C T H）依存性クッシング症候群」とは、A C T Hの異常な産生が原因である内因性クッシング症候群の一形態のことを指す。A C T H依存性クッシング症候群には主要な形態が2つある：クッシング病（当該症例の約80%を占める）および異所性A C T H症候群（当該症例の20%を占める）。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書中に開示される用語「A C T H濃度比」、「A C T H比」、「下垂体対末梢A C T H比」または「中枢対末梢A C T H比」とは、下錐体静脈洞から得られた血液サンプル中のA C T Hの量、レベルまたは濃度と、末梢静脈から得られた血液サンプル中のA C T Hの量、レベルまたは濃度との比のことを指す。1つの実施形態において、末梢静脈は、頸静脈である。

【 0 0 2 3 】

本明細書中に開示される用語「プロラクチン濃度比」、「プロラクチン比」、「下垂体対末梢プロラクチン比」または「中枢対末梢プロラクチン比」とは、下錐体静脈洞から得られた血液サンプル中のプロラクチンの量、レベルまたは濃度と、末梢静脈から得られた血液サンプル中のプロラクチンの量、レベルまたは濃度との比のことを指す。1つの実施形態において、末梢静脈は、頸静脈である。

20

【 0 0 2 4 】

用語「鑑別診断する」とは、特定の疾患または症状を、類似の症候を示す他のものと区別することを指す。鑑別診断方法は、複数の選択肢が存在し得るある症状の存在を特定するために用いられる体系的な診断方法である。この方法は、本質的に、排除のプロセス、または候補の症状の「確率」を無視できるレベルにまで低くする情報を得るプロセスである。この方法は、症候、検査結果、患者病歴および医学知識などの証拠を用いて、診断医の頭の中にある（またはシステムのソフトウェアであるコンピュータ化診断もしくはコンピュータ支援診断に対する）知識の信頼度を調整する。可能性のある疾患の各個別の選択肢が、しばしば鑑別診断と呼ばれる。

30

【 0 0 2 5 】

用語「異所性A C T H症候群」とは、下垂体外腫瘍による異所性A C T H分泌に起因するA C T Hの異常な産生のことを指す。これらの下垂体外腫瘍は、肺に由来することが多いが、いくつかの場合では、胸腺、脾臓、副腎または甲状腺を起源とする。

【 0 0 2 6 】

用語「クッシング病」とは、脳下垂体に位置する腫瘍（すなわち、脳下垂体の過剰な成長（過形成））の結果として、脳下垂体が過剰のA C T Hを放出する症状のことを指す。クッシング病は、クッシング症候群の一形態である。

40

【 0 0 2 7 】

用語「高コルチゾール血症」とは、正常量の循環コルチゾールより多い量を有する症状のことを指す。

【 0 0 2 8 】

用語「下錐体静脈洞サンプリング（I P S S）」とは、頸静脈または大腿静脈を介して片方または両方の下錐体静脈にカテーテルを挿入することによって片方または両方の錐体静脈洞から血液サンプルを得るために行われる侵襲性の手順のことを指す。錐体静脈洞は、海綿静脈洞を介して下垂体から流れ出たところにある。したがって、I P S Sから得られたサンプルは、脳下垂体に関する疾患の徴候を検出する特定の被検体の量について解析され、末梢血から得られたサンプルと比較されることが多い。

50

【0029】

用語「頸静脈サンプリング」とは、大腿静脈を介してカテーテルを内頸静脈に挿入することによって頸静脈（末梢静脈）から血液サンプルを得るために行われる侵襲性の手順のことを指す。カテーテルの先端は、代表的には、下頸骨の角度のレベルまで進められる。

【0030】

用語「末梢静脈洞サンプリング」とは、カテーテル留置によって末梢静脈から血液サンプルを得るために行われる侵襲性の手順のことを指す。末梢静脈の非限定的な例としては、副腎静脈、高下大静脈 (high inferior vena cava)、肝静脈、奇静脈および半奇静脈、右心房、左右の無名静脈および胸腺静脈、頸静脈、ならびに上甲状腺静脈と中甲状腺静脈の両方が挙げられる。

10

【0031】

用語「患者」、「個体」または「被験体」は、ヒト被験体のことを指すために交換可能に使用される。いくつかの場合において、個体は、副腎機能不全を有すると疑われている。

【0032】

用語「投与する」には、被験体への経口投与、局所的接触、坐剤としての投与、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鞘内、鼻腔内もしくは皮下投与、または徐放性デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの植え込みが含まれる。投与は、非経口的および経粘膜的（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、経膣、直腸または経皮的）を含む任意の経路による投与である。非経口的投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、小動脈内、皮内、皮膚上、皮下、腹腔内、脳室内および頭蓋内が挙げられる。他の送達様式としては、リポソーム製剤、静脈内注入および経皮パッチの使用が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0033】

用語「サンプル」とは、ヒト被験体から得られた生物学的サンプルのことを指す。サンプルは、ヒト被験体由来の任意の細胞、組織または体液であり得る。サンプルは、本明細書中に記載される方法に従って解析される前に、様々な処置、貯蔵または処理手順に供され得る。一般に、用語「サンプル (sample)」または「サンプル (samples)」は、それらの起源、源、獲得様式、処置、処理、貯蔵もしくは解析または任意の改変によって限定されないと意図されている。

30

【0034】

用語「コルチゾール」とは、副腎の索状帯によって産生される糖質コルチコイドホルモンのことを指す。

【0035】

用語「副腎皮質刺激ホルモン」または「ACTH」とは、通常、脳下垂体前葉によって産生され分泌されるポリペプチドベースのホルモンのことを指す。ACTHは、副腎皮質の特殊な細胞によるコルチゾールおよび他の糖質コルチコイド (GC) の分泌を刺激する。健康な哺乳動物では、ACTHの分泌は、厳しく制御されている。ACTHの分泌は、視床下部によって放出されるコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) によって正に制御される。ACTHの分泌は、コルチゾールおよび他の糖質コルチコイドによって負に制御される。

40

【0036】

コルチゾール、ACTHまたは他のステロイドの文脈における用語「レベルを計測する」は、例えば、被験体から得られたサンプル中のコルチゾール、ACTHまたは他のステロイドの量、レベルまたは濃度を測定すること、検出することまたは定量することを指す。

【0037】

用語「増加」または「減少」とは、比較コントロール、例えば、確立された標準的なコントロール（例えば、高コルチゾール血症を有しない正常な健康な被験体におけるコルチゾールの平均レベル）からの検出可能な正または負の量の変化のことを指す。増加は、代表的には、少なくとも 5 %、少なくとも 10 % または少なくとも 20 % または 50 % また

50

は 100 % の正の変化であり、コントロール値の少なくとも 1.5 倍、少なくとも 2 倍、少なくとも 5 倍またはさらには 10 倍もの高さであり得る。同様に、減少は、代表的には、コントロール値の少なくとも 5 %、少なくとも 10 % または少なくとも 20 %、30 % または 50 % であるか、またはさらには少なくとも 80 % もしくは 90 % もの高さである負の変化である。比較基準からの定量的な変化または差異を示す他の用語（例えば、「より多い」、「より少ない」、「より高い」および「より低い」）は、上に記載された形式と同じ形式で本願において使用される。

【 0038 】

用語「正常な参考値」、「参考値」または「標準的なコントロールレベル」とは、特定の被検体、例えば、ACTH、コルチゾールまたはプロラクチンの所定の量、レベルまたは濃度のことを指し、それとの比較によって、特定の症状、例えば、高コルチゾール血症の有無の診断を行うことができる。本開示において言及される正常な参考値は、いくつかの場合では、被検体レベルを測定するために用いられる商業的な検査によって提供される。いくつかの場合において、正常な参考値、参考値または標準的なコントロールレベルは、1人またはそれを超える正常な健康な被験体、例えば、正常なHPA機能を有する被験体からの被検体の量、レベルまたは濃度の平均として確立される。いくつかの場合において、それらは、健康な被験体の群における被検体のレベル、量または濃度の範囲として確立される。正常な参考値は、サンプルの性質、サンプル回収の様式またはタイミング、ならびに他の因子（例えば、そのようなコントロール値を確立するための被験体の性別、年齢および民族性）に応じて変動し得る。

10

20

【 0039 】

用語「高レベル」、「多量」または「高濃度」とは、被検体に対する正常な参考値より高い被検体のレベルまたは量のことを指す。

【 0040 】

用語「クロマトグラフィー」とは、液体または気体が保有する化学的混合物が、固定相液体または固相の周囲または上を流れるときの化学的実体の差次的な分布の結果として構成要素に分離されるプロセスのことを指す。

【 0041 】

用語「液体クロマトグラフィー」または「LC」とは、流体が、細かく分割された物質のカラムまたはキャピラリー流路を通って均一にパーコレートするとき、その流体液の1つまたはそれより多くの構成要素の選択的遅延のプロセスのことを指す。その遅延は、この流体が固定相に対して移動するときの1つまたはそれより多くの固定相とバルク流体（すなわち、移動相）との間の混合物の構成要素の分布に起因する。「液体クロマトグラフィー」の例としては、逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）および乱流液体クロマトグラフィー（TFLC）（時折、高乱流液体クロマトグラフィー（HTLC）またはハイスループット液体クロマトグラフィーとして知られる）が挙げられる。

30

【 0042 】

用語「高速液体クロマトグラフィー」または「HPLC」（時折、「高圧液体クロマトグラフィー」としても知られる）とは、固定相、代表的には高密度に充填されたカラムを通って圧力下で移動相を押し込むことによって分離の程度が高められた液体クロマトグラフィーのことを指す。本明細書中で使用されるとき、用語「超高速液体クロマトグラフィー」、「HPLC」または「UHPLC」（時折、「超高圧液体クロマトグラフィー」としても知られる）とは、従来のHPLC法よりもかなり高い圧力で行われるHPLCのことを指す。

40

【 0043 】

用語「糖質コルチコステロイド」（「GC」）または「糖質コルチコイド」とは、糖質コルチコイドレセプターに結合するステロイドホルモンのことを指す。糖質コルチコステロイドは、代表的には、21個の炭素原子、環Aにおける α -, β -不飽和ケトンおよび環Dに結合した β -ケトール基を有することを特徴とする。糖質コルチコステロイドは、C

50

- 11、C-17 および C-19 における酸素化またはヒドロキシル化の程度が異なる； Rawn, "Biosynthesis and Transport of Membrane Lipids and Formation of Cholesterol Derivatives," Biochemistry, Daisyら(ed.s.), 1989, pg. 567 を参照のこと。

【0044】

用語「糖質コルチコイドレセプター」(「GR」)とは、コルチゾールおよび/またはコルチゾールアナログ(例えば、デキサメタゾン)に特異的に結合するII型GRのことを指す；例えば、Turner & Muller, J Mol. Endocrinol., 2005(35):283-292を参照のこと。GRは、コルチゾールレセプターとも称される。この用語は、GRのアイソフォーム、組換えGRおよび変異型GRを含む。ヒトGRレセプターII型(Genbank: P04150)に対する阻害定数(K_d)は、0.0001 nM~1,000 nM；好ましくは、0.0005 nM~10 nM、最も好ましくは、0.001 nM~1 nMである。

【0045】

用語「糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニスト」または「GRA」とは、糖質コルチコイドレセプター(GR)へのGRアゴニスト(例えば、合成または天然の、コルチゾールまたはコルチゾールアナログ)の結合を部分的にまたは完全に阻害する(アンタゴナイズする)任意の組成物または化合物のことを指す。「特異的な糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニスト」とは、アゴニストへのGRの結合に関連する任意の生物学的応答を阻害する任意の組成物または化合物のことを指す。「特異的な」とは、他の核レセプター(例えば、鉱質コルチコイドレセプター(MR)、アンドロゲンレセプター(AR)またはプロゲステロンレセプター(PR))ではなくGRに優先的に結合する薬物である。特異的な糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニストは、MR、ARもしくはPR、MRとPRの両方、MRとARの両方、ARとPRの両方またはMR、ARおよびPRに対する親和性より10倍高い親和性(K_d 値の1/10)でGRに結合することが好ましい。より好ましい実施形態では、特異的な糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニストは、MR、ARもしくはPR、MRとPRの両方、MRとARの両方、ARとPRの両方またはMR、ARおよびPRに対する親和性よりも100倍高い親和性(K_d 値の1/100)でGRに結合する。

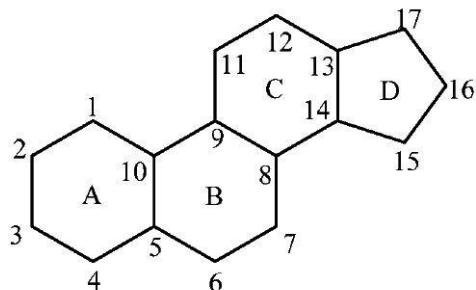
【0046】

糖質コルチコイドレセプターの文脈における用語「選択的インヒビター」とは、特異的な糖質コルチコイドレセプター-アゴニストと糖質コルチコイドレセプターとの結合を選択的に干渉する化学的化合物のことを指す。

【0047】

ステロイド骨格を含む糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニストの文脈における用語「ステロイド骨格」とは、内因性ステロイド糖質コルチコイドレセプターリガンドであるコルチゾールの基本構造の改変を含む糖質コルチコイドレセプター-アンタゴニストのことを指す。ステロイド骨格の基本構造は、式I：

【化6】



式I：ステロイド骨格

10

20

30

40

50

として提供される。糖質コルチコイドアンタゴニストを生成するためのコルチゾールステロイド骨格の構造改変の最もよく知られている2つのクラスとしては、11-ヒドロキシ基の改変および17-側鎖の改変が挙げられる（例えば、*Le f e b v r e* (1989) *J. Steroid Biochem.* 33 : 557 - 563を参照のこと）。

【0048】

本明細書中で使用されるとき、非ステロイド骨格を含む糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストの文脈における用語「非ステロイド骨格」とは、コルチゾールと構造的の相同性を共有しないかまたはコルチゾールの改変ではない糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストのことを指す。そのような化合物には、部分的にペプチド性、偽ペプチド性および非ペプチド性の分子実体を含む、タンパク質の合成模倣物およびアナログが含まれる。

【0049】

非ステロイド性GRA化合物には、シクロヘキシリ-ピリミジン骨格、縮合アザデカリン骨格、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリン骨格またはオクタヒドロ縮合アザデカリン骨格を有する糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストも含まれる。シクロヘキシリ-ピリミジン骨格を有する例示的な糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストとしては、米国特許第8,685,973号に記載されているものが挙げられる。縮合アザデカリン骨格を有する例示的なGRAとしては、米国特許第7,928,237号および同第8,461,172号に記載されているものが挙げられる。ヘテロアリールケトン縮合アザデカリン骨格を有する例示的なGRAとしては、米国特許公開2014/0038926に記載されているものが挙げられる。オクタヒドロ(octohydro)縮合アザデカリン骨格を有する例示的なGRAとしては、2013年11月25日に出願されたOctahydro Fused Azadecalin Glucocorticoid Receptor Modulatorsと題されるAttorney Docket No. 85178-887884(007800US)の米国特許出願第61/908,333に記載されているものが挙げられる。

【0050】

置換基が、左から右に向かって記述されるそれらの従来の化学式によって明記される場合、それらは、右から左に向かって構造を記述することによってもたらされ得る化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、-CH₂O-は、-OCH₂-と等価である。

【0051】

「アルキル」とは、示される数の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状の飽和脂肪族ラジカルのことを指す。アルキルは、任意の数の炭素（例えば、C₁-2、C₁-3、C₁-4、C₁-5、C₁-6、C₁-7、C₁-8、C₁-9、C₁-10、C₂-3、C₂-4、C₂-5、C₂-6、C₃-4、C₃-5、C₃-6、C₄-5、C₄-6およびC₅-6）を含み得る。例えば、C₁-6アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシリおよびヘキシリが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

「アルコキシ」とは、アルキル基を結合点に連結する酸素原子を有するアルキル基：アルキル-O-のことを指す。アルキル基と同様に、アルコキシ基は、C₁-6などの任意の好適な数の炭素原子を有し得る。アルコキシ基は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどを含む。

【0053】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のことを指す。

【0054】

「ハロアルキル」とは、水素原子のいくつかまたはすべてが、ハロゲン原子で置き換えられている、上で定義されたようなアルキルのことを指す。アルキル基と同様に、ハロアルキル基は、C₁-6などの任意の好適な数の炭素原子を有し得、そしてトリフルオロメチル、フルオロメチルなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0055】

用語「ペルフルオロ」は、すべての水素がフッ素で置き換えられている化合物またはラジカルを定義するために使用され得る。例えば、ペルフルオロメタンとしては、1, 1, 1-トリフルオロメチルが挙げられる。

【0056】

「ハロアルコキシ」とは、水素原子のいくつかまたはすべてがハロゲン原子で置換されているアルコキシ基のことを指す。アルキル基と同様に、ハロアルコキシ基は、C 1 - 6などの任意の好適な数の炭素原子を有し得る。アルコキシ基は、1、2、3個またはそれ以上のハロゲンで置換され得る。すべての水素が、ハロゲン、例えば、フッ素で置き換えられるとき、その化合物は、全置換 (per - substituted)、例えば、全フッ素置換 (perfluorinated) される。ハロアルコキシとしては、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2, - トリフルオロエトキシ、およびペルフルオロエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0057】

「シクロアルキル」とは、3 ~ 12 個の環原子または示されている数の原子を含む、飽和または部分不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式の環アセンブリ (ring assembly) のことを指す。シクロアルキルは、任意の数の炭素 (例えば、C 3 - 6、C 4 - 6、C 5 - 6、C 3 - 8、C 4 - 8、C 5 - 8、C 6 - 8、C 3 - 9、C 3 - 10、C 3 - 11 および C 3 - 12) を含み得る。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが挙げられる。飽和二環式および多環式シクロアルキル環としては、例えば、ノルボルナン、[2.2.2]ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。シクロアルキル基は、その環内に1つ以上の二重結合または三重結合を有する部分不飽和でもあり得る。部分不飽和である代表的なシクロアルキル基としては、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン (1, 3 - および 1, 4 - 異性体)、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン (1, 3 - 、 1, 4 - および 1, 5 - 異性体)、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが、飽和単環式 C 3 - 8 シクロアルキルであるとき、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが、飽和単環式 C 3 - 6 シクロアルキルであるとき、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0058】

「ヘテロシクロアルキル」とは、3 ~ 12 個の環員、ならびに N、O および S のうちの 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する飽和環系のことを指す。B、A 1、S i および P を含むがこれらに限定されないさらなるヘテロ原子もまた有用であり得る。それらのヘテロ原子はまた、酸化され得、例えば、-S(O) - および -S(O) 2 - であるがこれらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基は、任意の数の環原子 (例えば、3 ~ 6、4 ~ 6、5 ~ 6、3 ~ 8、4 ~ 8、5 ~ 8、6 ~ 8、3 ~ 9、3 ~ 10、3 ~ 11 または 3 ~ 12 個の環員) を含み得る。任意の好適な数 (例えば、1、2、3 もしくは 4、または 1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、2 ~ 3、2 ~ 4 もしくは 3 ~ 4) のヘテロ原子が、ヘテロシクロアルキル基に含まれ得る。そのヘテロシクロアルキル基には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン (1, 2 - 、 1, 3 - および 1, 4 - 異性体)、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン (テトラヒドロピラン)、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン (テトラヒドロチオフェン)、チアン (テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン (isoxazoline)、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンなどの基が含まれ得る。ヘテロシクロアルキル基はまた、芳香環系または非芳香環系

30

40

50

と縮合して、インドリンを含むがこれに限定されないメンバーを形成し得る。

【0059】

ヘテロシクロアルキルが、3～8個の環員および1～3個のヘテロ原子を含むとき、代表的なメンバーとしては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルは、5～6個の環員および1～2個のヘテロ原子を有する環も形成し得、代表的なメンバーとしては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。
10

【0060】

「アリール」とは、任意の好適な数の環原子および任意の好適な数の環を有する芳香環系のことを指す。アリール基は、任意の好適な数の環原子（例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の環原子）ならびに6～10、6～12または6～14個の環員を含み得る。アリール基は、単環式であり得るか、縮合して二環式基もしくは三環式基を形成し得るか、または結合によって連結されてビアリール基を形成し得る。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。他のアリール基としては、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。いくつかのアリール基は、6～12個の環員を有する（例えば、フェニル、ナフチルまたはビフェニル）。他のアリール基は、6～10個の環員を有する（例えば、フェニルまたはナフチル）。いくつかの他のアリール基は、6個の環員を有する（例えば、フェニル）。アリール基は、置換され得るか、または非置換であり得る。
20

【0061】

「ヘテロアリール」とは、5～16個の環原子（ここで、それらの環原子の1～5個は、N、OまたはSなどのヘテロ原子である）を含む、単環式、縮合二環式もしくは三環式の芳香環アセンブリのことを指す。B、A1、SiおよびPを含むがこれらに限定されないさらなるヘテロ原子もまた有用であり得る。それらのヘテロ原子はまた、酸化され得、例えば、N-オキシド、-S(O) - および-S(O)2 - であるがこれらに限定されない。ヘテロアリール基は、任意の数の環原子（例えば、3～6、4～6、5～6、3～8、4～8、5～8、6～8、3～9、3～10、3～11または3～12個の環員）を含み得る。任意の好適な数（例えば、1、2、3、4もしくは5、または1～2、1～3、1～4、1～5、2～3、2～4、2～5、3～4もしくは3～5）のヘテロ原子が、ヘテロアリール基に含まれ得る。ヘテロアリール基は、5～8個の環員および1～4個のヘテロ原子、または5～8個の環員および1～3個のヘテロ原子、または5～6個の環員および1～4個のヘテロ原子、または5～6個の環員および1～3個のヘテロ原子を有し得る。ヘテロアリール基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの基が含まれ得る。ヘテロアリール基はまた、フェニル環などの芳香環系に縮合されて、ベンゾピロール（例えば、インドールおよびイソインドール）、ベンゾピリジン（例えば、キノリンおよびイソキノリン）、ベンゾピラジン（キノキサリン）、ベンゾピリミジン（キナゾリン）、ベンゾピリダジン（例えば、フタラジンおよびシンノリン）、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランを含むがこれらに限定されないメンバーを形成し得る。他のヘテロアリール基としては、結合によって連結されたヘテロアリール環、例えば、ビピリジンが挙げられる。ヘテロアリール基は、置換され得るか、または非置換であり得る。
30
40

【0062】

ヘテロアリール基は、環上の任意の位置を介して連結され得る。例えば、ピロールには
50

、1-、2-および3-ピロールが含まれ、ピリジンには、2-、3-および4-ピリジンが含まれ、イミダゾールには、1-、2-、4-および5-イミダゾールが含まれ、ピラゾールには、1-、3-、4-および5-ピラゾールが含まれ、トリアゾールには、1-、4-および5-トリアゾールが含まれ、テトラゾールには、1-および5-テトラゾールが含まれ、ピリミジンには、2-、4-、5-および6-ピリミジンが含まれ、ピリダジンには、3-および4-ピリダジンが含まれ、1,2,3-トリアジンには、4-および5-トリアジンが含まれ、1,2,4-トリアジンには、3-、5-および6-トリアジンが含まれ、1,3,5-トリアジンには、2-トリアジンが含まれ、チオフェンには、2-および3-チオフェンが含まれ、フランには、2-および3-フランが含まれ、チアゾールには、2-、4-および5-チアゾールが含まれ、イソチアゾールには、3-、4-および5-イソチアゾールが含まれ、オキサゾールには、2-、4-および5-オキサゾールが含まれ、イソオキサゾールには、3-、4-および5-イソオキサゾールが含まれ、インドールには、1-、2-および3-インドールが含まれ、イソインドールには、1-および2-イソインドールが含まれ、キノリンには、2-、3-および4-キノリンが含まれ、イソキノリンには、1-、3-および4-イソキノリンが含まれ、キナゾリンには、2-および4-キノアゾリンが含まれ、シンノリンには、3-および4-シンノリンが含まれ、ベンゾチオフェンには、2-および3-ベンゾチオフェンが含まれ、ベンゾフランには、2-および3-ベンゾフランが含まれる。
10

【0063】

いくつかのヘテロアリール基は、5～10個の環員、およびN、OまたはSを含む1～3個の環原子を有するヘテロアリール基（例えば、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェンおよびベンゾフラン）を含む。他のヘテロアリール基は、5～8個の環員および1～3個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（例えば、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール）を含む。いくつかの他のヘテロアリール基は、9～12個の環員および1～3個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（例えば、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびビピリジン）を含む。なお他のヘテロアリール基は、5～6個の環員、およびN、OまたはSを含む1～2個の環ヘテロ原子を有するヘテロアリール基（例えば、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール）を含む。
20
30

【0064】

いくつかのヘテロアリール基は、5～10個の環員および窒素だけのヘテロ原子を含む（例えば、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリン）。他のヘテロアリール基は、5～10個の環員および酸素だけのヘテロ原子を含む（例えば、フランおよびベンゾフラン）。いくつかの他のヘテロアリール基は、5～10個の環員および硫黄だけのヘテロ原子を含む（例えば、チオフェンおよびベンゾチオフェン）。なお他のヘテロアリール基は、5～10個の環員および少なくとも2個のヘテロ原子を含む（例えば、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリン）。

40
50

【0065】

「ヘテロ原子」とは、O、SまたはNのことを指す。

【0066】

「塩」とは、本発明の方法において使用される化合物の酸塩または塩基塩のことを指す。薬学的に許容され得る塩の例証的な例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩および四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。薬学的に許容され得る塩は無毒性であると理解される。好適な薬学的に許容され得る塩に関するさらなる情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 (参照により本明細書中に援用される) に見られる。 10

【0067】

「異性体」とは、同じ化学式を有するが構造的に識別可能な化合物のことを指す。

【0068】

「互変異性体」とは、平衡状態で存在し、一方の形態からもう一方の形態に容易に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つのことを指す。

【0069】

本発明の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定される。したがって、ある基が、いくつかの置換基のうちの1つまたはそれより多くの置換基によって置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に適合するように、ならびに本質的に不安定でない化合物および/または周囲条件（例えば、水性、中性または生理学的条件）下で不安定である可能性があると当業者に公知であり得る化合物を生成するように、選択される。 20

【0070】

「薬学的に許容され得る賦形剤」とおよび「薬学的に許容され得るキャリア」とは、活性な作用物質を被験体に投与することおよびその活性な作用物質が被験体によって吸収されることを助ける物質のことを指し、患者に毒物学的な有意な悪影響を及ぼさずに本発明の組成物中に含められ得る。薬学的に許容され得る賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、通常の食塩水溶液、乳酸加リンガー液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング剤、甘味料、香料および着色料などが挙げられる。当業者は、他の薬学的賦形剤が本発明において有用であることを認識するだろう。 30

I I I . 実施形態の詳細な説明

A . A C T H 依存性クッシング症候群の鑑別診断のための方法

1 . A C T H 依存性クッシング症候群を有する患者の選択

【0071】

本明細書中に開示される方法は、A C T H 依存性クッシング症候群を有するとすでに診断された患者に対してクッシング病と異所性 A C T H 症候群との間の鑑別診断を提供するために用いられる。A C T H 依存性クッシング症候群の診断は、ある特定の臨床症候の観察、高コルチゾール血症の検出および高い血中 A C T H レベルに基づいて行われ得る。 40

a . 臨床症候

【0072】

適格患者は、以下の症候のうちの1つまたはそれより多くの症候を示し得る：あざがでやすい；腹部肥満症および細い腕と脚；顔面多血症；ざ瘡；近位筋障害（または近位筋脱力）；皮膚線条（特に、赤味がかった紫色かつ1cm幅である場合）；および薄い皮膚。患者はまた、頻繁に、気分の変化；食欲の変化、頭痛；慢性的な疲労の感覚；骨粗鬆症；低カリウム；糖尿病および高血圧；集中力低下 末梢浮腫 低カリウム血症；性欲減退 ざ瘡 腎結石；記憶障害（特に短期）；および珍しい感染症を感じ得る。女性患者は、月経不順、多毛症または女性はげを有することがある。小児患者は、成長速度の低下を伴う体重増加；異常な生殖器の男性化；低身長；および偽性思春期早発症または思春期遅発 50

症を有することがある。次の工程は、これらの患者が高コルチゾール血症を有することを確かめることである。

b 高コルチゾール血症

【0073】

高コルチゾール血症の診断には、患者の循環コルチゾールレベルの測定が必要である。この目的のために様々なタイプのサンプル（例えば、唾液、尿、全血、血清および血漿）が使用され得る。サンプルはまた、日中の異なる時間に回収され得る。1つのアプローチにおいて、患者の全血サンプルが、回収され、血清を回収するために、すなわち、朝、例えば午前8時、または午後、例えば午後4時に、処理される。回収された血清サンプルは、例えば、回収の2時間以内に、冷蔵されるかまたは冷凍される。血清サンプルの解析は、時宜を得た様式で、例えば、サンプル回収から7日以内に行われる。別のアプローチでは、患者のコルチゾールレベルは、患者の唾液サンプルから計測される。唾液コルチゾールは、血液循環中の遊離コルチゾールと釣り合っている。血流中のコルチゾールレベルの変化は、数分以内に、唾液コルチゾール濃度の同様の変化に匹敵するようになることから、後者を前者の代用物として使用することができる。通常使用される唾液ベースのコルチゾール検査は、深夜の唾液検査であり、午後11時から夜中の12時の間に回収された唾液サンプルからコルチゾールレベルを計測する。サンプル回収の少なくとも15分前には、食物または飲料の摂取が禁止される。唾液サンプルは、およそ2分間、口内でスワップを保持して転がすことによって回収される。次いで、周囲条件のまたは冷蔵された唾液サンプルを、時宜を得た様式で、例えば、サンプル回収から7日以内に、コルチゾールレベル測定のための研究室に送る。

【0074】

コルチゾールレベルを計測するための方法は、当業者に公知である。有用なアッセイとしては、イムノアッセイ、例えば、競合イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光酵素アッセイおよびELISA、競合タンパク質結合アッセイおよび質量分析、例えば、高速液体クロマトグラフィー/三連四重極質量分析（LC-MS/MS）が挙げられる。サンプル中のコルチゾールを計測するための市販のキットは、Beckman-Coulter、Siemens、Roche Diagnosticsなどから入手可能である。コルチゾール検査の非限定的な例は、Mayo ClinicのSALCT、CORT、CORTUおよびCINP検査；ADVIA Centaur（登録商標）コルチゾールアッセイ（Siemens Healthcare Global）；ARCHITECT i2000SRコルチゾール（Abbott）；Immulite（登録商標）2000コルチゾールアッセイ（Siemens Healthcare Global；#L2KCO2）、Vitros（登録商標）ECIコルチゾールアッセイ（Ortho Clinical Diagnostics；#1074053）およびElysys（登録商標）コルチゾールイムノアッセイ（Roche Molecular Diagnostics；#11875116160）である。

【0075】

次いで、患者のコルチゾール測定値を、正常な参考値と比較する；正常な参考値より高いレベルは、その患者が高コルチゾール血症を有することを示唆する。コルチゾールレベルに対する正常な参考値は、サンプルの性質、サンプル回収の様式およびタイミング（朝に回収されたサンプルの場合はより高く、夜に回収されたサンプルの場合はより低い）、および検出方法に応じて変動する。したがって、適切な正常な参考値に照らして検査結果を解釈することが不可欠である。様々な市販のキットは、正常な参考値を検査プロトコルに提供している。例えば、唾液中のコルチゾールレベルを測定するMayo ClinicのSALCT検査の場合の正常な参考値は、<100ng/dLであり；したがって、100ng/dLより高い唾液コルチゾールレベルは、高コルチゾール血症の示唆である。患者は、高コルチゾール血症と診断された後、クッシング症候群の存在を確かめるためにさらなる検査に供される。

c クッシング症候群

10

20

30

40

50

【0076】

以下の検査の少なくとも1つ、好ましくは、2つまたはそれを超える検査が、クッシング症候群を診断するために行われる：1) 視床下部-下垂体-副腎(HPA)系に対するコルチゾールのフィードバック阻害の喪失を実証するデキサメタゾン抑制検査；2) 24時間の期間においてコルチゾールの分泌を評価する24時間の尿中遊離コルチゾール検査；および3) コルチゾール分泌の正常な日周変動の喪失を評価する真夜中の唾液コルチゾール。これらの3つの検査のうちの2つが、異常なコルチゾールレベルを示す場合、クッシング症候群が確証される。

【0077】

デキサメタゾン抑制検査は、代表的には、クッシング症候群のスクリーニング検査として用いられる。デキサメタゾンは、脳下垂体前葉において糖質コルチコイドレセプターに結合する外因性ステロイドである。健康な個体が、低用量(1~2mg)のデキサメタゾンで処置されると、糖質コルチコイドレセプターへのデキサメタゾンの結合によって、脳下垂体に負のフィードバックが提供され、ACTHの分泌が抑制される。次に、ACTH分泌の抑制は、コルチゾール放出の抑制をもたらし、ゆえに、循環中のコルチゾールレベルの検出可能な低下をもたらす。対照的に、クッシング症候群を有する患者が、低用量のデキサメタゾンで処置されても、その疾患に関連する過剰なコルチゾール産生を理由に、コルチゾールレベルの低下は、全くまたは少ししか検出され得ない。1つのアプローチにおいて、デキサメタゾン抑制検査は、例えば、午後11時より前の夜間に低用量のデキサメタゾン、例えば、1mgを投与することによって行われる。翌朝、例えば、午前8~9時に；患者の血液をサンプリングし、血清コルチゾールレベルを計測する。正常な被験体は、代表的には、血清コルチゾールレベルを1.8mg/dL未満に低下させるので、1.8mg/dLを超える血清コルチゾールレベルは、クッシング症候群の存在を示す。

10

20

【0078】

24時間の尿中遊離コルチゾール検査は、クッシング症候群を診断するためのゴールドスタンダードである。この検査は、コルチゾールの産生がクッシング症候群によって増加し、尿中排泄の測定値がその増加の積分推定を提供するという原理を用いる。正常な参照値を超える結果は、クッシング症候群の存在を示す。正常な参照値よりも3~4倍の増加は、クッシング症候群の確定診断を提供し；この増加が存在する場合、この診断を確かめるために、さらなる検査は必要ない。尿中遊離コルチゾール(UFC)レベルのそれほど劇的でない増加の場合、上に記載されたような他の検査(例えば、一晩のデキサメタゾン抑制検査および真夜中の唾液コルチゾール検査)が必要である。

30

【0079】

真夜中の唾液検査は、クッシング症候群を確かめるために通常使用される別の検査である。上の項の検査の説明を参照のこと。

【0080】

患者が、これらの3つの検査のうちの2つによって、または24時間の尿中遊離コルチゾール検査における3~4倍のコルチゾールレベルの増加の検出によって、クッシング症候群を有すると確証された場合、次の工程は、その患者がACTH依存性クッシング症候群を有することを確かめるためにACTHを計測することである。

40

d ACTH依存性クッシング症候群

【0081】

内因性クッシング症候群には2種類ある：ACTH依存性およびACTH非依存性。ACTH依存性クッシング症候群に関連する高コルチゾールレベルは、腫瘍、例えば、下垂体腫瘍または下垂体外腫瘍からのACTHの過剰産生が原因である。他方で、ACTH非依存性クッシング症候群に関連する過剰なコルチゾールレベルは、副腎における腫瘍または副腎の過成長(そのいずれかが、ACTHの産生および放出を阻害する)によるコルチゾールの過剰産生が原因である。したがって、ACTHレベルは、ACTH依存性クッシング症候群を有する患者では高いが、ACTH非依存性クッシング症候群を有する患者では低いかまたはさらには検出不可能である。

50

【0082】

A C T H の測定に適した生物学的サンプルは、被験体から採取された血清、血漿、唾液、尿または他の任意の生体液であり得る。そのサンプルは、コルチゾールレベルの計測に使用されるサンプルと同じであってもよいし、異なってもよい。いくつかの場合において、コルチゾールレベルを計測するために使用されるサンプルと同じサンプルが、A C T H レベルを計測するために使用され得る。他の場合では、コルチゾールおよびA C T H のレベルを計測するために、異なるサンプルが使用される。例えば、コルチゾールレベルは、唾液において計測され得、A C T H レベルは、血漿において計測され得る。さらに他の場合では、同じタイプの異なるサンプルが、それらのレベルを計測するために使用される。

【0083】

A C T H のレベルは、様々な方法を用いて計測され得、それらの方法としては、イムノアッセイ、例えば、競合イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光酵素アッセイおよびE L I S A；競合タンパク質結合アッセイ；液体クロマトグラフィー（例えば、H P L C）；および質量分析、例えば、高速液体クロマトグラフィー／三連四重極質量分析（L C - M S / M S）が挙げられるが、これらに限定されない。A C T H を計測するための市販のキットは、例えば、Mayo clinic (Test ID: A C T H)、Siemens Healthcare Global (Immulite (登録商標) 2 0 0 0 A C T Hアッセイ) およびRoche Molecular Diagnostics (Catalog No. 0 3 2 5 5 7 5 1 1 9 0) から容易に入手可能である。

【0084】

正常な参考値より高い血漿中A C T H 濃度は、その患者がA C T H 依存性クッシング症候群を有することを示唆する。正常な参考値は、アッセイ方法、サンプルのタイプおよびサンプル回収のタイミングに応じて変動する；コルチゾールと同様に、健康な個体におけるA C T H は、2 4 時間の間に変動し、午前6～8時ごろの朝に最高レベルに達し、午後1 1 時ごろの夜間に最低レベルに達する。様々な市販のキットが、正常な参考値をその検査プロトコルに提供している。例えば、Mayo Clinic Test ID: A C T H の場合の正常な参考値は、約1 0 ～ 6 0 p g / m L である。

【0085】

A C T H 依存性クッシング症候群と診断された患者が選択され、下記に記載されるように鑑別診断が行われる。

2. A C T H 依存性クッシング症候群の鑑別診断の方法

【0086】

本鑑別診断方法は、A C T H 依存性クッシング症候群の2つの主要な形態であるクッシング病と異所性A C T H クッシング症候群とを区別するためにG R A を用いる。G R A は、コルチゾールが負のフィードバック相互作用を通じて視床下部でのC R H の産生と脳下垂体でのA C T H の産生の両方を阻害するのを妨げて、A C T H の産生および放出を増加させる。クッシング病を有する患者は、脳下垂体にA C T H 産生腫瘍を有するがゆえに、末梢領域（下垂体領域の外側）よりも下垂体領域の近くにおいてA C T H レベルがより大きく上昇する。対照的に、異所性A C T H 症候群を有する患者は、脳下垂体の外側で成長する腫瘍を有するがゆえに、下垂体領域の近くよりも末梢においてA C T H がより大きく増加する。したがって、下垂体対末梢比を用いることにより、A C T H 依存性クッシング症候群の2つの主要なタイプを区別することができる。

a. G R A の投与

【0087】

G R A は、正常なH P A 機能を有する人における脳下垂体においてA C T H を少なくとも2倍増加させるのに十分な投与量で投与される。1つの実施形態において、G R A は、ミフェプリストンである。1つの実施形態において、ミフェプリストンは、患者に経口的に投与される。1つの実施形態において、ミフェプリストンは、3 0 0 ～ 1 5 0 0 m g で投与される。1つの実施形態において、G R A は、I P S S の前の午後1 1 時の夜間に投与される。

10

20

30

40

50

b. I P S S

【0088】

下垂体 A C T H は、脳下垂体から流れ出る左、右または両方の下錐体静脈洞 (I P S) から得られた血液サンプルから計測される。末梢 A C T H レベルは、末梢静脈由来の血液サンプルから測定される。下錐体静脈洞からのサンプリングの手順 (I P S S として知られる) および末梢からのサンプリングの手順は、代表的にはインターベンショナル・ラジオロジストによって行われる。

【0089】

I P S S は、代表的には、 G R A 投与後の朝に、例えば、午前 8 ~ 10 時に、 1 または 2 本のマイクロカテーテルを大腿静脈から片方または両方の下錐体静脈洞まで進めることによって、行われる。それと同時に、別のマイクロカテーテルを末梢静脈、例えば、頸静脈まで進める。静脈造影、すなわちカテーテルの位置の記録を取るデジタル静脈造影を用いることにより、カテーテルの適切な留置を確実にする；サンプリングは、マイクロカテーテルが順調に I P S に留置されたことを確かめた後に初めて開始される。 2 回のサンプリングが、 5 ~ 10 分空けて行われ、各サンプリングにおいて I P S と頸静脈から同時に採血することによって行われる。得られたサンプルは、直ちに氷上の E D T A 含有チューブに入れられる。いくつかの場合において、 I P S S は、一方の洞、すなわち、左または右の洞のみで行われる。いくつかの場合において、 I P S S は、両方の洞に対して行われる (B I P S S) 。 B I P S S は、右と左の両方の洞からの A C T H の値を提供し、それらの比較によって、腫瘍が存在する脳下垂体の側に関する有用な情報が提供される。

c. プロラクチンに関する中枢対末梢 A C T H 比に基づく診断

【0090】

中枢対末梢比は、診断の根拠となるが；しかしながら、異常静脈ドレナージ (a n o n a l o u s v e n o u s d r a i n a g e) 、例えば、下錐体静脈洞をサンプリングする際のカテーテル (c a t h e t e r) の先端の誤留置は、偽陰性の結果を引き起こし得るので、 I P S S には、高レベルの専門技術が必要である。 I P S S 静脈造影 (上に記載された) に加えて、プロラクチン (脳下垂体によって分泌され、末梢に循環する) も、 I P S S におけるカテーテル留置の成功に対するマーカーとして使用されることが多い。プロラクチンレベルは、 A C T H の解析のために使用される血液サンプルと同じ血液サンプルから評価される。 1.8 を超える中枢対末梢プロラクチンの比は、カテーテル留置の成功を示唆する。

【0091】

プロラクチンを計測するための方法は、当該分野で公知である。有用なアッセイとしては、イムノアッセイ、例えば、競合イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫蛍光酵素アッセイおよび E L I S A ；競合タンパク質結合アッセイ；および質量分析、例えば、高速液体クロマトグラフィー / 三連四重極質量分析 (L C - M S / M S) が挙げられる。プロラクチンを計測するための市販のキットは、例えば、 A b c a m (C a t a l o g # a b 1 0 8 6 5 5) 、 R & D s y s t e m s (H u m a n P r o l a c t i n Q u a n t i k i n e E L I S A K i t) および Cayman C h e m i c a l (P r o l a c t i n E I A K i t) から容易に入手可能である。

【0092】

A C T H レベルは、上に記載された方法を用いて測定される。次いで、片方または両方の下錐体静脈洞由来の患者の A C T H レベルが、末梢血中の A C T H レベルと比較され、次いで、錐体静脈洞対末梢 A C T H 比が決定される。患者の下錐体静脈洞対末梢プロラクチン比が、 1.8 未満 (特に、 1.5 未満) (カテーテル留置が不適当であったことの示唆) である場合、診断を行うことはできず、新たな I P S S を行う必要があり得る。患者の下錐体静脈洞対末梢プロラクチン比が、 1.8 を超え、下錐体静脈洞対末梢 A C T H 比が、 3 を超える場合、その患者は、クッシング病を有すると診断される。患者の下錐体静脈洞対末梢プロラクチン比が、 1.8 を超え、下錐体静脈洞対末梢 A C T H 比が、 3 未満である場合、その患者は、異所性 A C T H 症候群を有すると診断される。

10

20

30

40

50

B . 標準的なコントロールレベルの確立

【 0 0 9 3 】

上で開示されたように、A C T H 依存性クッシング症候群の鑑別診断は、異なるホルモン、例えば、プロラクチン、A C T H およびコルチゾールの測定値をそれらのそれぞれの正常な参考値と比較することを含む。ほとんどの場合、正常な参考値、すなわち標準的なコントロールレベルは、検査に使用される市販のキットに提供されている。状況に応じて、場合によっては、診断のための標準的なコントロールレベルを確立する必要があり得る。本開示の方法を実施するために特定のサンプルタイプ（例えば、唾液サンプル、尿サンプル、血漿サンプルまたは血清サンプル）に対して標準的なコントロールを確立するためには、健康な被験体の群（例えば、副腎機能不全を有しない被験体の群）が選択される。10 本発明の方法を用いて副腎機能不全を診断する目的で、これらの個体は、妥当な場合、適切なパラメータ以内である。例えば、これらの個体は、同様の年齢、性別および類似の健康状態であり得る。必要に応じて、これらの個体は、同様の民族的バックグラウンドである。

【 0 0 9 4 】

選択された個体の健康状態は、日常的に用いられている確立された方法によって確かめることができ、それらの方法としては、それらの個体の全体的な理学的検査および病歴の全般的な再調査が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 5 】

さらに、選択された健康な個体の群は、その群から得られた生物学的サンプル中のコルチゾール、A C T H または他のステロイドの平均量、平均レベルまたは平均濃度を、副腎機能不全を経験していない健康な個体の一般集団の正常レベルまたは平均レベルの代表として合理的に見なすことができるよう、合理的なサイズでなければならない。好ましくは、選択された群は、少なくとも 10 人の正常な健康なヒト被験体を含む。20

【 0 0 9 6 】

選択された健康なコントロール群の各被験体で見られた個別の値に対してコルチゾール、A C T H または他のステロイドの平均値が確立されたら、この平均値、中央値または代表的な値もしくはプロファイルを、標準的なコントロールレベルと考える。標準偏差も、同じプロセスにおいて確定する。場合によっては、異なる特徴（例えば、年齢、性別または民族的バックグラウンド）を有する別々に定義された群に対して、別個の標準的なコントロールレベルが確立されることがある。30

C . 糖質コルチコイドレセプター・アントゴニスト

【 0 0 9 7 】

本発明の方法は、一般に、G R A の投与を提供する。いくつかの場合において、糖質コルチコイドレセプター・アントゴニストは、特異的なG R A である。本明細書中で使用されるとき、特異的な糖質コルチコイドレセプター・アントゴニストとは、別の核レセプター（N R ）ではなく糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合することによって、糖質コルチコイドレセプターとアゴニストとの結合に関連する任意の生物学的応答を阻害する組成物または化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、特異的なG R A は、鉱質コルチコイドレセプター（M R ）、アンドロゲンレセプター（A R ）またはプロゲステロンレセプター（P R ）ではなく糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合する。例示的な実施形態において、特異的なG R A は、鉱質コルチコイドレセプター（M R ）ではなく糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合する。別の例示的な実施形態において、特異的なG R A は、プロゲステロンレセプター（P R ）ではなく糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合する。別の例示的な実施形態において、特異的なG R A は、アンドロゲンレセプター（A R ）ではなく糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合する。さらに別の例示的な実施形態において、特異的なG R A は、M R およびP R 、M R およびA R 、P R およびA R 、またはM R 、P R およびA R と比較して、糖質コルチコイドレセプターに優先的に結合する。40

【 0 0 9 8 】

関連する実施形態において、特異的な G R A は、他の核レセプターに対する結合定数 (K_d) よりも少なくとも 10 倍低い K_d で糖質コルチコイドレセプターに結合する。別の実施形態において、特異的な G R A は、他の核レセプターに対する結合定数 (K_d) よりも少なくとも 100 倍低い K_d で糖質コルチコイドレセプターに結合する。別の実施形態において、特異的な G R A は、他の核レセプターに対する結合定数 (K_d) よりも少なくとも 1000 倍低い K_d で糖質コルチコイドレセプターに結合する。

【 0 0 9 9 】

通常、処置は、有効量の、任意の化学構造または作用機序の G R A および任意の化学構造または作用機序の糖質コルチコステロイドを投与することによって、提供され得る。例示的な G R A のクラスおよびそのようなクラスの特定のメンバーが、本明細書中に提供される。しかしながら、当業者は、本明細書中に記載される処置方法において使用され得る他の関連するまたは無関係の G R A を容易に認識するだろう。

1. ステロイド骨格を有する G R A

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態において、ステロイド骨格を有する有効量の G R A が、A C T H 分泌腫瘍の処置のために被験体に投与される。ステロイド性 G R A は、糖質コルチコイドアゴニストの基本構造の改変、すなわち、ステロイド骨格の形態の変更によって得ることができる。コルチゾールの構造は、種々の方法で改変され得る。G R A を作製するためのコルチゾールステロイド骨格の構造的改変の最もよく知られている 2 つのクラスには、11 - ヒドロキシ基の改変および 17 - 側鎖の改変が含まれる（例えば、L e f e b v r e , J . S t e r o i d B i o c h e m . 3 3 : 5 5 7 - 5 6 3 , 1 9 8 9 を参照のこと）。

【 0 1 0 1 】

ステロイド性 G R アンタゴニストの例としては、米国特許第 5 , 9 2 9 , 0 5 8 号に記載されているようなアンドロゲン型ステロイド化合物、ならびに米国特許第 4 , 2 9 6 , 2 0 6 号；同第 4 , 3 8 6 , 0 8 5 号；同第 4 , 4 4 7 , 4 2 4 号；同第 4 , 4 7 7 , 4 4 5 号；同第 4 , 5 1 9 , 9 4 6 号；同第 4 , 5 4 0 , 6 8 6 号；同第 4 , 5 4 7 , 4 9 3 号；同第 4 , 6 3 4 , 6 9 5 号；同第 4 , 6 3 4 , 6 9 6 号；同第 4 , 7 5 3 , 9 3 2 号；同第 4 , 7 7 4 , 2 3 6 号；同第 4 , 8 0 8 , 7 1 0 号；同第 4 , 8 1 4 , 3 2 7 号；同第 4 , 8 2 9 , 0 6 0 号；同第 4 , 8 6 1 , 7 6 3 号；同第 4 , 9 1 2 , 0 9 7 号；同第 4 , 9 2 1 , 6 3 8 号；同第 4 , 9 4 3 , 5 6 6 号；同第 4 , 9 5 4 , 4 9 0 号；同第 4 , 9 7 8 , 6 5 7 号；同第 5 , 0 0 6 , 5 1 8 号；同第 5 , 0 4 3 , 3 3 2 号；同第 5 , 0 6 4 , 8 2 2 号；同第 5 , 0 7 3 , 5 4 8 号；同第 5 , 0 8 9 , 4 8 8 号；同第 5 , 0 8 9 , 6 3 5 号；同第 5 , 0 9 3 , 5 0 7 号；同第 5 , 0 9 5 , 0 1 0 号；同第 5 , 0 9 5 , 1 2 9 号；同第 5 , 1 3 2 , 2 9 9 号；同第 5 , 1 6 6 , 1 4 6 号；同第 5 , 1 6 6 , 1 9 9 号；同第 5 , 1 7 3 , 4 0 5 号；同第 5 , 2 7 6 , 0 2 3 号；同第 5 , 3 8 0 , 8 3 9 号；同第 5 , 3 4 8 , 7 2 9 号；同第 5 , 4 2 6 , 1 0 2 号；同第 5 , 4 3 9 , 9 1 3 号；同第 5 , 6 1 6 , 4 5 8 号、同第 5 , 6 9 6 , 1 2 7 号および同第 6 , 3 0 3 , 5 9 1 号に開示されている化合物が挙げられる。そのようなステロイド性 G R アンタゴニストには、コルテキソロン、デキサメタゾン - オキセタノン、19 - ノルデオキシコルチコステロン、19 - ノルプロゲステロン、コルチゾール - 21 - メシレート；デキサメタゾン - 21 - メシレート、11 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4 , 9 - エストラジエン - 3 - オン (R U 0 0 9) および (17) - 17 - ヒドロキシ - 19 - (4 - メチルフェニル) アンドロスター - 4 , 9 (11) - ジエン - 3 - オン (R U 0 4 4) が含まれる。

【 0 1 0 2 】

ステロイド性抗糖質コルチコイドの他の例は、V a n K a m p e n ら (2 0 0 2) E u r . J . P h a r m a c o l . 4 5 7 (2 - 3) : 2 0 7 、W O 0 3 / 0 4 3 6 4 0 、E P 0 6 8 3 1 7 2 B 1 および E P 0 7 6 3 5 4 1 B 1 (これらの各々が参考により本明細書中に援用される) に開示されている。E P 0 7 6 3 5 4 1 B 1 および H o y b e r g

10

20

30

40

50

ら、Int'l J. of Neuro-psychopharmacology, 5: Supp. 1, S 148 (2002) には、化合物 (11, 17) - 11 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (ORG 34517) が開示されており、これは、1つの実施形態において、被験体におけるACTH分泌腫瘍を処置するのに有効な量で投与される。

2.11 - ヒドロキシ基の除去または置換

【0103】

11 - ヒドロキシ基の除去または置換を含む改変されたステロイド骨格を有する糖質コルチコイドアンタゴニストが、本発明の1つの実施形態において投与される。このクラスには、コルテキソロン、プロゲステロンおよびテストステロン誘導体を含む天然のGRAならびに合成組成物（例えば、ミフェブリストン（Lefebvreら、前出））が含まれる。本発明の好ましい実施形態は、すべての11 - アリールステロイド骨格誘導体を含む。なぜなら、いくつかの場合において、これらの化合物は、プロゲステロンレセプター（PR）結合活性を欠き得るからである（Agarwala, FEBS 217: 221 - 226, 1987）。別の実施形態において、有効な抗糖質コルチコイド剤かつ抗プロゲステロン剤である11 - フェニル - アミノジメチルステロイド骨格誘導体が、投与される。これらの組成物は、可逆的に結合するステロイドレセプターアンタゴニストとして作用し得る。例えば、ステロイドレセプターが、11 - フェニル - アミノジメチルステロイドに結合したとき、そのステロイドレセプターは、その天然のリガンド（例えば、GRの場合、コルチゾール）に結合できない立体配座で維持され得る（Cadepond, 1997, 前出）。

【0104】

合成11 - ベータフェニル - アミノジメチルステロイドには、RU 486 としても知られるミフェブリストン、すなわち17 - - ヒドロキシ（hydrox） - 11 - - (4 - ジメチル - アミノフェニル) 17 - - (1 - プロピニル) エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン) が含まれる。ミフェブリストンは、プロゲステロンレセプターと糖質コルチコイド（GR）レセプターの両方の強力なアンタゴニストであると示されている。したがって、いくつかの実施形態において、ACTH分泌腫瘍を処置するために投与されるGRAは、ミフェブリストンまたはその塩、互変異性体もしくは誘導体である。しかしながら、他の実施形態において、ミフェブリストンの投与は、ACTH分泌腫瘍の処置のためのGRAとして明確に除外される。

【0105】

GRアンタゴニスト作用を有すると示された別の11 - フェニル - アミノジメチルステロイドとしては、ジメチルアミノエトキシフェニル誘導体RU 009 (RU 39.009) である11 - - (4 - ジメチル - アミノエトキシフェニル) - 17 - - (プロピニル - 17 - - ヒドロキシ - 4, 9 - エストラジエン - 3 - オン) (Bocquel, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 45: 205 - 215, 1993を参照のこと) が挙げられる。RU 486 に関連する別のGRアンタゴニストは、RU 044 (RU 43.044) 17 - - ヒドロキシ - 17 - - 19 - (4 - メチル - フェニル) - アンドロスター - 4, 9 (11) - ジエン - 3 - オン) (Bocquel, 1993, 前出) である。Teutsch, Steroids 38: 651 - 665, 1981; 米国特許第4, 386, 085号および同第4, 912, 097号も参照のこと。

【0106】

1つの実施形態は、不可逆的な抗糖質コルチコイドである組成物を含む。そのような化合物には、コルチゾール - 21 - メシレート (4 - プレグネン - 11 - , 17 - , 21 - トリオール - 3, 20 - ジオン - 21 - メタン - スルホネートおよびデキサメタゾン - 21 - メシレート (16 - メチル - 9 - - フルオロ - 1, 4 - プレグナジエン - 11 , 17 - , 21 - トリオール - 3, 20 - ジオン - 21 - メタン - スルホネート (s

10

20

30

40

50

u l f o n t e)) を含む、コルチゾールの - ケト - メタンスルホネート誘導体が含まれる。Simons, J. *Steroid Biochem.* 24: 25 - 32, 1986; Mercier, J. *Steroid Biochem.* 25: 11 - 20, 1986; 米国特許第4,296,206号を参照のこと。

3.17 - ベータ側鎖基の改変

【0107】

17 - 側鎖の様々な構造的改変によって得ることができるステロイド性抗糖質コルチコイドも、本発明の方法において使用される。このクラスには、合成抗糖質コルチコイド（例えば、デキサメタゾン - オキセタノン、デキサメタゾンの様々な17, 21 - アセトニド誘導体および17 - ベータ - カルボキサミド誘導体（Lefebvre, 1989, 前出；Rousseau, *Nature* 279: 158 - 160, 1979））が含まれる。

4. 他のステロイド骨格改変

【0108】

本発明の様々な実施形態において使用されるGRAは、GR - アゴニスト相互作用に起因する生物学的応答をもたらす任意のステロイド骨格改変を含む。ステロイド骨格アンタゴニストは、コルチゾールの任意の天然のまたは合成のバリエーション（例えば、C-19メチル基を欠く副腎ステロイド、例えば、19 - ノルデオキシコルチコステロンおよび19 - ノルプロゲステロン（Wynne, *Endocrinology* 107: 1278 - 1280, 1980））であり得る。

【0109】

通常、11 - 側鎖置換基および特にその置換基のサイズは、ステロイドの抗糖質コルチコイド活性の程度を決定する際に重要な役割を果たし得る。ステロイド骨格のA環における置換も重要であり得る。例えば、17 - ヒドロキシプロペニル側鎖は、いくつかの場合において、17 - プロピニル側鎖含有化合物と比べて抗糖質コルチコイド活性を低下させ得る。

【0110】

当該分野で公知であり、かつ本発明の実施に適したさらなる糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストとしては、21 - ヒドロキシ - 6, 19 - オキシドプロゲステロン（Vicent, Mol. Pharm. 52: 749 - 753, 1997を参照のこと）、Org 31710（Mizutani, J. *Steroid Biochem Mol Biol* 42(7): 695 - 704, 1992を参照のこと）、RU 43044、RU 40555（Kim, J. *Steroid Biochem Mol Biol* 67(3): 213 - 22, 1998を参照のこと）およびRU 28362が挙げられる。

5. アンタゴニストとしての非ステロイド性抗糖質コルチコイド

【0111】

非ステロイド性糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト（GRA）も、被験体における副腎機能不全を処置するための本発明の方法において使用される。これらには、部分的にペプチド性、偽ペプチド性および非ペプチド性の分子実体を含む、タンパク質の合成模倣物およびアナログが含まれる。例えば、本発明において有用なオリゴマーペプチド模倣物としては、（ - - 不飽和）ペプチドスルホニアミド、N置換グリシン誘導体、オリゴカルバメート、オリゴ尿素ペプチド模倣物、ヒドラジノペプチド、オリゴスルホンなどが挙げられる（例えば、Amour, Int. J. Pept. Protein Res. 43: 297 - 304, 1994; de Bont, Bioorganic & Medicinal Chem. 4: 667 - 672, 1996を参照のこと）。

【0112】

非ステロイド性GRAアンタゴニストの例としては、米国特許第5,696,127号；同第6,570,020号；および同第6,051,573号に開示されているGRAアンタゴニスト化合物；米国特許出願20020077356に開示されているGRAアンタゴニスト化合物、Bradleyら、J. Med. Chem. 45, 2417 - 2424 (

10

20

30

40

50

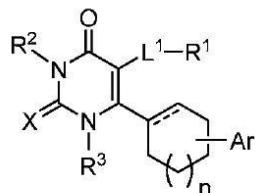
2002)に開示されている糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト、例えば、4(S)-ベンジル-2(R)-クロロエチニル-1,2,3,4,4,9,10,10(R)-オクタヒドロ-フェナントレン-2,7-ジオール(「CP394531」)および4(S)-ベンジル-2(R)-プロプ-1-イニル-1,2,3,4,4,9,10,10(R)-オクタヒドロ-フェナントレン-2,7-ジオール(「CP409069」)；ならびにステロイドレセプターに対して高親和性で高度に選択的なアンタゴニストである非ステロイド性化合物を記載しているPCT国際出願番号WO96/19458に開示されている化合物(例えば、6置換-1,2-ジヒドロ-N-保護-キノリン)が挙げられる。

【0113】

10

いくつかの実施形態において、副腎機能不全は、シクロヘキシル-ピリミジン骨格、縮合アザデカリン骨格、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリン骨格またはオクタヒドロ縮合アザデカリン骨格を有する有効量の非ステロイド性GRAで処置される。例えば、副腎機能不全は、有効量の前述のGRAおよびGCまたはGCアナログのうちの1つで処置され得る。シクロヘキシル-ピリミジン骨格を有する例示的なGRAとしては、米国特許第8,685,973号に記載されているものが挙げられる。いくつかの場合において、シクロヘキシル-ピリミジン骨格を有するGRAは、以下の構造：

【化7】



20

(式中、

破線は、存在しないかまたは結合であり；

Xは、OおよびSからなる群より選択され；

R¹は、1～3個のR^{1a}基で必要に応じて置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

30

各R^{1a}は、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルキル-O R^{1b}、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}ハロアルコキシ、-OR^{1b}、-NR^{1b}R^{1c}、-C(O)R^{1b}、-C(O)OR^{1b}、-OC(O)R^{1b}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}C(O)R^{1c}、-SO₂R^{1b}、-SO₂NR^{1b}R^{1c}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；R^{1b}およびR^{1c}は、各々独立して、HおよびC_{1～6}アルキルからなる群より選択され；R²は、H、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルキル-OR^{1b}、C_{1～6}アルキル-NR^{1b}R^{1c}およびC_{1～6}アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

40

R³は、HおよびC_{1～6}アルキルからなる群より選択され；Arは、1～4個のR⁴基で必要に応じて置換されるアリールであり；各R⁴は、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキルおよびC_{1～6}ハロアルコキシからなる群より選択され；L¹は、結合またはC_{1～6}アルキレンであり；

下付き文字nは、0～3の整数である)

またはその塩および異性体を有する。

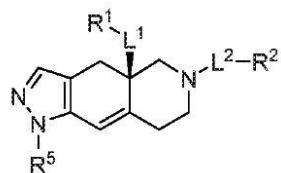
【0114】

縮合アザデカリン骨格を有する例示的なGRAとしては、米国特許第7,928,237号；および同第8,461,172号に記載されているものが挙げられる。いくつかの

50

場合において、縮合アザデカリン骨格を有する G R A は、以下の構造：

【化 8】



(式中、

L¹ および L² は、結合および非置換アルキレンから独立して選択されるメンバーであり 10
；

R¹ は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-O R^{1A}、-N R^{1C} R^{1D}、-C(O)NR^{1C} R^{1D} および -C(O)OR^{1A} から選択されるメンバーであり、ここで、

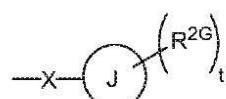
R^{1A} は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

R^{1C} および R^{1D} は、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、

ここで、R^{1C} と R^{1D} は、必要に応じて連結して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、必要に応じてさらなる環窒素を含み；

R² は、式：

【化 9】



(式中、

R^{2G} は、水素、ハロゲン、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-CN および -CF₃ から選択されるメンバーであり； 30

J は、フェニルであり；

t は、0 ~ 5 の整数であり；

X は、-S(O₂)-である)

を有し；

R⁵ は、1 ~ 5 個の R^{5A} 基で必要に応じて置換されるフェニルであり、ここで、

R^{5A} は、水素、ハロゲン、-OR^{5A1}、-S(O₂)NR^{5A2}R^{5A3}、-CN および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ここで、

R^{5A1} は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、

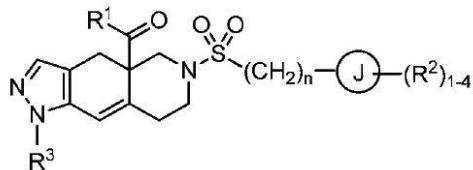
R^{5A2} および R^{5A3} は、水素および非置換アルキルから独立して選択されるメンバーである) 40

またはその塩および異性体を有する。

【0115】

ヘテロアリールケトン縮合アザデカリン骨格を有する例示的な G R A としては、米国特許出願公開第 2014/0038926 に記載されているものが挙げられる。いくつかの場合において、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリン骨格を有する G R A は、以下の構造：

【化10】



(式中、

R¹ は、 R¹^a から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の基で必要に応じて置換される、 5 ~ 6 個の環メンバーならびに N、 O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；

各 R¹^a は、独立して、水素、 C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン、 C₁ ~ 6 ハロアルキル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、 - CN、 N - オキシド、 C₃ ~ 8 シクロアルキルおよび C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

環 J は、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され、ここで、そのヘテロシクロアルキル環およびヘテロアリール環は、 5 ~ 6 個の環メンバーならびに N、 O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有し；

各 R² は、独立して、水素、 C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン、 C₁ ~ 6 ハロアルキル、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、 C₁ ~ 6 アルキル - C₁ ~ 6 アルコキシ、 - CN、 - OH、 - NR²^a R²^b、 - C(O)R²^a、 - C(O)OR²^a、 - C(O)NR²^a R²^b、 - SR²^a、 - S(O)R²^a、 - S(O)₂R²^a、 C₃ ~ 8 シクロアルキルおよび C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、ここで、そのヘテロシクロアルキル基は、 1 ~ 4 個の R²^c 基で必要に応じて置換されるか；

あるいは、同じ炭素に連結している 2 つの R² 基は、一体となって、オキソ基 (= O) を形成するか；

あるいは、 2 つの R² 基は、一体となって、 5 ~ 6 個の環メンバーならびに N、 O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、そのヘテロシクロアルキル環は、 1 ~ 3 個の R²^d 基で必要に応じて置換され；

R²^a および R²^b は、各々独立して、水素および C₁ ~ 6 アルキルからなる群より選択され；

各 R²^c は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C₁ ~ 6 アルコキシ、 C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、 - CN および - NR²^a R²^b からなる群より選択され；

各 R²^d は、独立して、水素および C₁ ~ 6 アルキルからなる群より選択されるか、または同じ環原子に結合している 2 つの R²^d 基は、一体となって、 (= O) を形成し；

R³ は、 1 ~ 4 個の R³^a 基で各々必要に応じて置換される、フェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

各 R³^a は、独立して、水素、ハロゲンおよび C₁ ~ 6 ハロアルキルからなる群より選択され；

下付き文字 n は、 0 ~ 3 の整数である)

またはその塩および異性体を有する。

【0116】

オクタヒドロ縮合アザデカリン骨格を有する例示的な G R A としては、 2013 年 11 月 25 日に出願された Octahydro Fused Azadecalin Glucocorticoid Receptor Modulators と題される Attorney Docket No. 85178-887884 (007800 US) の米国特許仮出願第 61/908,333 に記載されているものが挙げられる。いくつかの場合において、オクタヒドロ縮合アザデカリン骨格を有する G R A は、以下の構造：

10

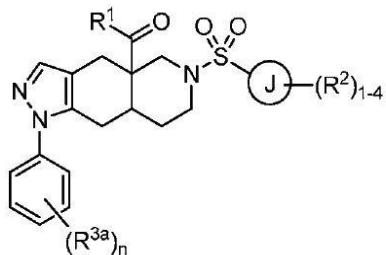
20

30

40

50

【化11】



10

(式中、

R¹は、R^{1a}から各々独立して選択される1～4個の基で必要に応じて置換される、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；

各R^{1a}は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハロアルコキシ、N-オキシドおよびC_{3～8}シクロアルキルからなる群より選択され；

環Jは、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するアリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され；

各R²は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}アルキル-C_{1～6}アルコキシ、-CN、-OH、-NR^{2a}R^{2b}、-C(O)R^{2a}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)NR^{2a}R^{2b}、-SR^{2a}、-S(O)R^{2a}、-S(O)₂R^{2a}、C_{3～8}シクロアルキル、ならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するC_{3～8}ヘテロシクロアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは、隣接する環原子上の2つのR²基は、一体となって、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、そのヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR^{2c}基で必要に応じて置換され；

R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}は、各々独立して、水素およびC_{1～6}アルキルからなる群より選択され；

各R^{3a}は、独立してハロゲンであり；

下付き文字nは、0～3の整数である)

またはその塩および異性体を有する。

D. 糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストの薬学的組成物

【0117】

本開示のGRA組成物は、多種多様の経口、非経口および局所的剤形で調製され得る。いずれかの経口調製物としては、患者による経口摂取に適した、錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠、カプセル剤、液体、舐剤、カシェ剤、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁液などが挙げられる。本発明のGRA組成物はまた、注射によって、すなわち、静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、十二指腸内に、または腹腔内に、投与され得る。また、本明細書中に記載されるGRA組成物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与され得る。さらに、本発明のGRA組成物は、経皮的に投与され得る。本発明のGRA組成物は、眼内経路、膣内経路および直腸内経路(坐剤を含む)、ガス注入、散剤およびエアロゾル製剤によっても投与され得る(例えば、ステロイド吸入剤について、Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107-111, 1995を参照のこと)。したがって、本発明は、薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤および本発明のGRA化合物を含むGRAの薬学的組成物を提供する。

30

40

50

【0118】

本発明のG R A 化合物から薬学的組成物を調製するために、薬学的に許容され得るキャリアは、固体または液体であり得る。固体の形態の調製物としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤が挙げられる。固体のキャリアは、希釈剤、香味料、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤または封入材料として作用し得る1つ以上の物質であり得る。製剤化および投与のための手法に関する詳細は、科学文献および特許文献に十分に記載されており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's")の最新版を参照のこと。

【0119】

散剤において、キャリアは、微粉化された固体であり、それは、微粉化された活性な成分とともに混合物中に存在する。錠剤において、活性な成分は、必要な結合特性を有するキャリアと好適な比率で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。その散剤および錠剤は、好ましくは、5%または10%~70%の本発明の化合物を含む。

【0120】

好適な固体の賦形剤としては、炭酸マグネシウム；ステアリン酸マグネシウム；タルク；ペクチン；デキストリン；デンプン；トラガント；低融点ろう；カカオバター；炭水化物；糖（ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール、トウモロコシ、コムギ、イネ、ジャガイモまたは他の植物由来のデンプンを含むがこれらに限定されない）；セルロース（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム）；およびゴム（アラビアおよびトラガントを含む）；ならびにタンパク質（ゼラチンおよびコラーゲンを含むがこれらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。所望であれば、崩壊剤または可溶化剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））を加えてもよい。

【0121】

糖衣錠コアには、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/もしくは二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物も含み得る好適なコーティング剤（例えば、濃縮された糖の溶液）が提供される。生成物の識別のため、または活性な化合物の量（すなわち、投与量）を特徴付けるために、染料または色素が、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられてもよい。本発明の医薬品はまた、例えば、ゼラチンからできた押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよびコーティング剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）からできた密封された軟カプセルを使用して、経口的に使用され得る。押し込み型カプセルは、充填剤または結合剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）、潤滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）および必要に応じて安定剤と混合される本発明の化合物を含み得る。軟カプセルでは、本発明の化合物は、安定剤を含むまたは含まない好適な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁され得る。

【0122】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドの混合物またはカカオバターなどの低融点ろうをまず融解し、本発明の化合物を、攪拌することによってその中に均一に分散させる。次いで、融解した均一な混合物を都合のよいサイズのモールドに注ぎ込み、冷却し、それにより、凝固させる。

【0123】

液体の形態の調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョン、例えば、水または水/プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口の注射のために、液体の調製物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤化され得る。

【0124】

経口使用に適した水溶液は、本発明の1つまたはそれより多くの化合物を水に溶解し、

10

20

30

40

50

所望のとおり、好適な着色剤、香料、安定剤および増粘剤を加えることによって、調製され得る。経口使用に適した水性懸濁液は、微粉化された活性な成分を、粘稠性の材料（例えば、天然ゴムまたは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム）および分散剤または潤滑剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノ-オレエート）またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノ-オレエート）とともに水に分散することによって、生成され得る。その水性懸濁液は、1つ以上の保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味料および1つ以上の甘味剤（例えば、スクロース、アスパルテームまたはサッカリン）も含み得る。製剤は、オスモル濃度について調整され得る。

【0125】

使用する直前に、経口投与用の液体の形態の調製物に変換されることが意図された固体の形態の調製物も含められる。そのような液体の形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性な成分に加えて、着色剤、香料、安定剤、緩衝剤、人工および天然の甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。

【0126】

本発明の化合物を植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはやし油）または鉛油（例えば、流動パラフィン）；またはこれらの混合物に懸濁することによって、油性懸濁液が製剤化され得る。その油性懸濁液は、増粘剤（例えば、蜜ろう、固体パラフィンまたはセチルアルコール）を含み得る。甘味剤（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）は、美味しい経口調製物を提供するために加えられ得る。これらの製剤は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることによって、保存することができる。注射可能な油性ビヒクルの例として、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997を参照のこと。本発明の薬学的製剤は、水中油型エマルジョンの形態もあり得る。油相は、上に記載された、植物油もしくは鉛油またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、天然に存在するゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン）、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノ-オレエート）およびこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノ-オレエート）が挙げられる。エマルジョンは、シロップ剤およびエリキシル剤の製剤におけるように、甘味剤および香味料も含み得る。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤または着色剤も含み得る。

【0127】

本明細書に提供されるGRA組成物は、身体内での緩徐な放出のためにミクロスフェアとしても送達され得る。例えば、ミクロスフェアは、皮下にゆっくり放出する薬物含有ミクロスフェアの皮内注射を介した投与のために製剤化され得る（Rao, J. Biomat Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995を参照のこと；生分解性で注射可能なゲル製剤として（例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995を参照のこと）；または経口投与用のミクロスフェアとして（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997を参照のこと）。経皮的経路と皮内経路の両方が、数週間または数ヶ月間にわたって一定の送達をもたらす。

【0128】

別の実施形態において、本発明のGRA組成物は、非経口投与（例えば、静脈内（IV

10

20

30

40

50

) 投与または体腔もしくは器官の管腔への投与)のために製剤化され得る。投与用の製剤は、通常、薬学的に許容され得るキャリアに溶解された本発明の組成物の溶液を含む。使用することができる許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水およびリンガー溶液、等張性塩化ナトリウムである。さらに、滅菌された固定油が、慣習的に溶媒または懸濁媒として使用され得る。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む任意の無刺激の固定油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能物の調製において同様に使用され得る。これらの溶液は、滅菌されており、通常、望ましくない物質を含まない。これらのG R A 製剤は、従来の周知の滅菌手法によって滅菌され得る。それらの製剤は、生理学的条件に近づけるために必要とされるような薬学的に許容され得る補助物質(例えば、p H調整剤および緩衝剤、毒性調整剤、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなど)を含み得る。これらの製剤における本発明の組成物の濃度は、大きく変動し得、選択される特定の投与様式および患者のニーズに従って、主に、液量、粘度、体重などに基づいて選択され得る。I V 投与の場合、そのG R A 製剤は、滅菌された注射可能な調製物(例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁液)であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿润剤および懸濁剤を使用する公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な製剤は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射可能な溶液または懸濁液(例えば、1, 3-ブタンジオールの溶液)でもあり得る。

【0129】

別の実施形態において、本発明の組成物の製剤は、リポソームを使用することによって送達され得、そのリポソームは、細胞膜と融合するか、またはエンドサイトーシスされ、すなわち、そのリポソームに付着されたリガンド、または細胞の表面膜タンパク質レセプターに結合するオリゴヌクレオチドに直接付着されたリガンドを使用することによって送達されて、エンドサイトーシスがもたらされる。特に、リポソーム表面が、標的細胞に特異的なリガンドを有するか、または別途、特定の器官に優先的に方向づけられている場合に、リポソームを使用することによって、インビボにおいて本発明の組成物を標的細胞に送達することに焦点を合わせることができる(例えば、A l - M u h a m m e d , J . M i c r o e n c a p s u l . 1 3 : 2 9 3 - 3 0 6 , 1 9 9 6 ; C h o n n , C u r r . O p i n . B i o t e c h n o l . 6 : 6 9 8 - 7 0 8 , 1 9 9 5 ; O s t r o , A m . J . H o s p . P h a r m . 4 6 : 1 5 7 6 - 1 5 8 7 , 1 9 8 9 を参照のこと)。

【0130】

脂質ベースの薬物送達系には、脂質溶液、脂質エマルジョン、脂質分散液、自己乳化薬物送達系(S E D D S)および自己微小乳化薬物送達系(S M E D D S)が含まれる。特に、S E D D SおよびS M E D D Sは、自発的に水性媒質に分散し得、微細なエマルジョン(S E D D S)またはマイクロエマルジョン(S M E D D S)を形成し得る、脂質の等方性混合物、界面活性剤および共界面活性剤である。本発明の製剤化において有用な脂質としては、任意の天然または合成の脂質(ゴマ種子油、オリーブ油、ひまし油、落花生油、脂肪酸エステル、グリセロールエステル、L a b r a f i l (登録商標)、L a b r a s o l (登録商標)、C r e m o p h o r (登録商標)、S o l u t o l (登録商標)、T w e e n (登録商標)、C a p r y o l (登録商標)、C a p m u l (登録商標)、C a p t e x (登録商標)およびP e c e o l (登録商標)を含むがこれらに限定されない)が挙げられる。

【0131】

G R A 組成物は、他の適合性の治療剤も含み得る。本明細書中に記載される化合物は、互いに、糖質コルチコイドレセプターをアンタゴナイズする際に有用であると公知の他の活性な作用物質と、または単独では有効ではないことがあるが活性な作用物質の有効性に寄与し得る補助剤と、組み合わせて使用され得る。

E . 投与

【0132】

本発明のG R A 化合物または組成物は、経口、非経口(例えば、静脈内注射または筋肉

10

20

30

40

50

内注射)および局所的方法を含む任意の好適な手段によって送達され得る。局所的経路による経皮的投与方法は、アプリケータースティック、溶液、懸濁液、エマルジョン、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、ペイント、パウダーおよびエアロゾルとして製剤化され得る。

【0133】

医薬品は、好ましくは、単位剤形で存在する。そのような形態において、調製物は、適切な量の本発明の化合物および組成物を含む単位用量に細分される。単位剤形は、包装された調製物であり得、その包装は、別々の量の調製物を含む(例えば、パック詰めされた錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル内の散剤)。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤もしくは舐剤自体であり得るか、または包装された形態の適切な数のこれらのいずれかであり得る。

10

【0134】

G R Aは、経口的に投与され得る。例えば、G R Aは、本明細書中に記載されるような丸剤、カプセルまたは液体製剤として投与され得る。あるいは、G R Aは、非経口投与を介して提供され得る。例えば、G R Aは、静脈内に(例えば、注射または注入によって)投与され得る。本明細書中に記載される化合物およびその薬学的組成物または製剤のさらなる投与方法は、本明細書中に記載される。

【0135】

いくつかの実施形態において、G R Aは、1回の投与で投与される。他の実施形態において、G R Aは、1回の投与より多く、例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回またはそれより多い回の投与で投与される。いくつかの場合において、それらの回の投与は、等しい量で行われる。他の場合、それらの回の投与は、異なる量で行われる。それらの回の投与は、投与の期間にわたって増加または減少され得る。その量は、例えば、G R Aの特性に従って、変動し得る。有効量を決定するために、G R Aは、正常な視床下部下垂体副腎(H P A)機能を有する人においてA C T Hのレベルを少なくとも2倍増加させなければならない。

20

【0136】

いくつかの実施形態において、副腎機能不全を有すると診断された被験体は、副腎機能不全の少なくとも1つの症候を回復させる治療有効量のG R Aを投与される。いくつかの場合では、治療有効量のG R Aが、副腎機能不全、例えば、原発性副腎機能不全または続発性副腎機能不全を処置するために投与され得る。

30

【実施例】

【0137】

I V . 実施例

実施例1 高コルチゾール血症の診断

45歳の女性が内分泌医を訪れる。その女性は、腹部肥満症、細い腕と脚、丸く赤い顔面および肩の間に脂肪の塊を有するように見える。その女性は、身体にざ瘡および1cm幅より大きい赤味がかった紫色の皮膚萎縮線条を有する。その女性は、十分に治癒しない脆い皮膚、月経不順を有すると説明し、気分の変化、頭痛および慢性的な疲労の感覚を感じることが多い。その女性の理学的検査の記録は、その女性が近位筋脱力および骨粗鬆症を有することを示す。その女性の血液検査は、その女性が低カリウム、糖尿病および高血圧を有することを示唆する。その女性は、この来診より前に外因性糖質コルチコイド薬を摂取したことがない。内分泌医は、その女性が高コルチゾール血症を有すると疑い、深夜の唾液コルチゾール検査を受けるよう指示する。

40

【0138】

その女性は、唾液回収の30分前に歯磨きまたは飲食しないという要請に応じる。その女性は、夜中に、およそ2分間、スワブを口に入れて転がすことによって、唾液を回収した。M a y o C l i n i c T e s t I D : S A L C Tを、その検査に提供されているプロトコルに従って使用して、サンプルをアッセイする。結果は、その女性のコルチゾールレベルが200ng/dLであることを示し、それにより、その女性が高コルチゾー

50

ル血症を有することが示唆される。

実施例2. クッシング症候群の診断

【0139】

高コルチゾール血症の診断の後、クッシング症候群を有するかを判定するために、さらなる検査をその女性に指示する。まず、デキサメタゾン抑制検査を行う。その女性に、午後11時に1mgのデキサメタゾンを投与し、翌朝、午前8~9時に血液サンプルを回収する。その血液から血清を回収し、Mayo Clinic Test ID: CORT (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/clinical+and+Interpretive/8545>)を製造者の指示書に従って使用してコルチゾールを計測する。その女性の血清コルチゾールレベルは、2.2mcg/dlであり、クッシング症候群の存在と一致する。10

【0140】

次に、尿中遊離コルチゾールを計測するために、24時間の尿回収を指示する。3mLの24時間尿検体を、保存剤として10グラムのホウ酸が加えられた容器に回収する。アッセイの前に、サンプルを遠心し、沈殿物を除去する。コルチゾール含有量を、Mayo Clinic Test ID: COCOUを製造者の指示書(<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/82948>)に従って使用して解析する。その検査は、この検査のコルチゾールの正常範囲:3.5~45mcgの上限の4倍である180mcgというコルチゾールレベルを示す。その女性の24時間尿排泄検査結果ならびにその女性の臨床症候に基づいて、その女性は、クッシング症候群を有すると診断される。次の工程は、ACTHを計測して、ACTH依存性クッシング症候群とACTH非依存性クッシング症候群とを鑑別することである。20

実施例3. ACTH依存性クッシング症候群の診断

【0141】

次いで、血漿中ACTHレベルを測定するために、血液検査を行う。1mLの全血サンプルを朝にその女性から採取する。その血液を冷却遠心機において遠沈し、直ちに血漿を細胞から分離する。Mayo Clinic Test ID: ACTHを製造者の指示書(<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Specimen/8411>)に従って使用して、0.5mLの血漿サンプルをACTHについてアッセイする。結果は、その女性の血漿ACTHが80pg/mLであることを示し、それは、その女性がACTH依存性クッシング症候群を有することを示唆する。30

実施例4. クッシング病の診断

【0142】

ACTH依存性クッシング症候群の診断の後、異常なACTH分泌の起源を特定するために、すなわち、その起源が下垂体であるのかまたは異所性であるのかを特定するために、その女性はIPSSを受ける。ACTH依存性クッシング症候群の原因を明らかにするために、ミフェプリストン投与およびIPSSを行う。まず、その女性が、300~15000mgという経口量のミフェプリストンをIPSSの前の夜の午後11時に摂取する。この用量のミフェプリストンは、正常な視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA)機能を有する人における脳下垂体からのACTHを少なくとも2倍増加させるのに十分である。午前8~10時に、インターベンショナル・ラジオロジストが、大腿マイクロカテーテル挿入を行い、ここで、2本の、018インチのマイクロカテーテルが、大腿静脈から右および左の下錐体静脈洞(IPS)まで進められる。別の、018のマイクロカテーテル(microcatheter)を末梢頸静脈に挿入する。静脈洞血栓症を予防するために、5,000単位のヘパリンボーラスを静脈に投与する。40

【0143】

マイクロカテーテル(microcatheter)が洞および頸静脈球に入った後、静脈造影診断を行い、この静脈造影診断では、マイクロカテーテルの留置をガイドするため50

に、下錐体静脈洞に造影剤 (contrast) を逆流させようと造影剤の急速注射を行う。マイクロカテーテルの位置を確かめ、それを順調に IPS 内に配置した後、2 回のサンプリングを 5 ~ 10 分空けて行う。血液サンプルを、各サンプリングにおいて IPS と頸静脈から同時に採取し、直ちに氷上の EDTA 含有チューブに入れる。

【0144】

各血液サンプルの半分を 1,000 ~ 2,000 g で 10 分間遠心して、細胞を除去し、血漿を回収する。もう半分を室温において 30 分間そのまま放置して凝固させ、遠心分離によって血餅を除去した後、血清を得る。頸静脈と IPS の両方からの血漿サンプルを、上に記載されたように Mayo Clinic の Test ID : ACTH を使用して ACTH についてアッセイする。血清サンプルを、Mayo Clinic の Test 10 ID : PLPMA を製造者の指示書に従って使用して、プロラクチンについてアッセイする。結果は、左 IPS におけるプロラクチンレベルが、25 ng / ml であり、右 IPS におけるプロラクチンレベルが、24 ng / ml であることを示す。頸静脈におけるプロラクチンレベルは、12 ng / ml である。IPS における ACTH レベルは、800 pg / ml であり、頸静脈における ACTH は、200 pg / ml である。

【0145】

その女性の IPS (左と右の両方) 対頸静脈プロラクチン比は、1.8 より高く、これは、妥当な中枢対末梢勾配を反映するので、カテーテル留置の正しいポジショニングが確かめられる。その女性の IPS 対頸静脈 ACTH 比は、3 より高く、これは、その女性がクッシング病を有することを示唆する。

【0146】

前述の本発明は、理解を明確にする目的で例証および実施例についていかに詳細に説明されてきたが、当業者は、ある特定の変更および改変が添付の請求項の範囲内で実施され得ることを認識するだろう。さらに、本明細書中に提供される各参考文献は、その各参考文献が個別に参照により援用されたかのように同程度にその全体が参照により援用される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

患者における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性クッシング症候群を鑑別診断する方法であって、ここで、該鑑別診断は、異所性 ACTH 症候群とクッシング病との鑑別診断であり、該方法は、

(i) クッシング症候群を有しつつ高 ACTH レベルも有する患者を選択する工程；
(ii) 正常な視床下部下垂体副腎 (HPA) 機能を有する人において脳下垂体からの ACTH を少なくとも 2 倍増加させるのに十分な用量の糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト (GRA) を投与する工程；

(iii) 少なくとも 2 時間待つ工程；および

(iv) 該患者から ACTH 濃度比を得る工程であって、ここで、該比は、左または右の下錐体静脈洞から得られた流体中および末梢静脈サンプルから得られた流体中の ACTH 濃度から導かれる、工程

を含み、ここで、該下錐体静脈洞サンプルからの ACTH 濃度を該末梢静脈洞サンプルからの ACTH 濃度で割ったときの 3 を超える ACTH 濃度比が、クッシング病の診断となる、方法。

(項目 2)

前記末梢静脈サンプルが、頸静脈サンプルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記比が、前記左および右の下錐体静脈洞から得られた流体中の ACTH 濃度から導かれる、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、糖質コルチコイドレセプターの選択的インヒビターである、項目 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 5)

下錐体静脈洞と末梢静脈サンプルの両方からの前記 A C T H 濃度の第 1 および第 2 のサンプリングが、5 ~ 10 分空けて行われる、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、ステロイド骨格の 11 - 位に少なくとも 1 つのフェニル含有部分を有するステロイド骨格を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記ステロイド骨格の 11 - 位におけるフェニル含有部分が、ジメチルアミノフェニル部分である、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、ミフェブリストンである、項目 6 に記載の方法。

10

(項目 9)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、11 - (4 - ジメチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4 , 9 エストラジエン - 3 - オンおよび (17) - 17 - ヒドロキシ - 19 - (4 - メチルフェニル) アンドロスター - 4 , 9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、(11 , 17) - 11 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オンである、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 11)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニストが、非ステロイド骨格を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

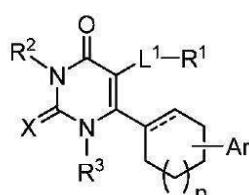
前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、シクロヘキシリピリミジンである、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記シクロヘキシリピリミジンが、以下の式：

30

【化 12 】

(式中、

40

破線は、存在しないかまたは結合であり；

X は、O および S からなる群より選択され；

R¹ は、1 ~ 3 個の R^{1 a} 基で必要に応じて置換される、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

各 R^{1 a} は、独立して、H、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニル、C_{1 - 6} アルコキシ、C_{1 - 6} アルキル O R^{1 b}、ハロゲン、C_{1 - 6} ハロアルキル、C_{1 - 6} ハロアルコキシ、O R^{1 b}、N R^{1 b} R^{1 c}、C(O) R^{1 b}、C(O) O R^{1 b}、O C(O) R^{1 b}、C(O) N R^{1 b} R^{1 c}、N R^{1 b} C(O) R^{1 c}、S O₂ R^{1 b}、S O₂ N R^{1 b} R^{1 c}、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよび

ヘテロアリールからなる群より選択され；

50

R^{1b} および R^{1c} は、各々独立して、H および C₁₋₆ アルキルからなる群より選択され；

R² は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル-O R^{1b}、C₁₋₆ アルキル-N R^{1c}
^b R^{1c} および C₁₋₆ アルキレンヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

R³ は、H および C₁₋₆ アルキルからなる群より選択され；

A_r は、1~4 個の R⁴ 基で必要に応じて置換されるアリールであり；

各 R⁴ は、独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、C₁₋₆ ハロアルキルおよび C₁₋₆ ハロアルコキシからなる群より選択され；

L¹ は、結合または C₁₋₆ アルキレンであり；

下付き文字 n は、0~3 の整数である)

10

またはその塩および異性体を有する、項目 12 に記載の方法。

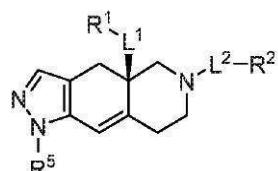
(項目 14)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、縮合アザデカリン (fuse d azadecalin) である、項目 11 に記載の方法。

(項目 15)

前記縮合アザデカリンが、以下の式：

【化 13】



20

(式中、

L¹ および L² は、結合および非置換アルキレンから独立して選択されるメンバーであり；

R¹ は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-OR^{1A}、NR^{1C}R^{1D}、-C(O)NR^{1C}R^{1D} および -C(O)OR^{1A} から選択されるメンバーであり、ここで、

30

R^{1A} は、水素、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから選択されるメンバーであり、

R^{1C} および R^{1D} は、非置換アルキルおよび非置換ヘテロアルキルから独立して選択されるメンバーであり、

ここで、R^{1C} と R^{1D} は、必要に応じて連結して、それらが結合している窒素とともに非置換環を形成し、ここで、前記環は、必要に応じて、さらなる環窒素を含み；

R² は、式：

【化 14】



40

(式中、

R^{2G} は、水素、ハロゲン、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、-CN および -CF₃ から選択されるメンバーであり；

J は、フェニルであり；

t は、0~5 の整数であり；

X は、-S(O₂)- である)

50

を有し；

R⁵ は、1～5個のR^{5A}基で必要に応じて置換されるフェニルであり、ここで、
R^{5A} は、水素、ハロゲン、-OR^{5A1}、S(O₂)NR^{5A2}R^{5A3}、-CNおよび
非置換アルキルから選択されるメンバーであり、ここで、
R^{5A1} は、水素および非置換アルキルから選択されるメンバーであり、
R^{5A2} およびR^{5A3} は、水素および非置換アルキルから独立して選択されるメンバー
である）

を有する化合物またはその塩および異性体である、項目14に記載の方法。

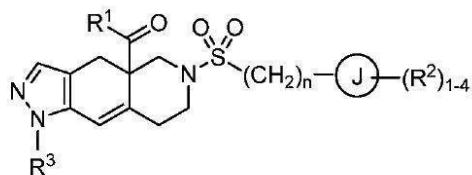
(項目16)

前記糖質コルチコイドレセプターアンタゴニスト骨格が、ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンまたはオクタヒドロ縮合アザデカリンである、項目11に記載の方法。

(項目17)

前記ヘテロアリールケトン縮合アザデカリンが、式：

【化15】



10

20

(式中、

R¹ は、R^{1a}から各々独立して選択される1～4個の基で必要に応じて置換される、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；

各R^{1a} は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハロアルコキシ、CN、N-オキシド、C_{3～8}シクロアル

キルおよびC_{3～8}ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；
環Jは、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環およびヘテロアリール
環からなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル環およびヘテロアリール環
は、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択され
る1～4個のヘテロ原子を有し；

各R² は、独立して、水素、C_{1～6}アルキル、ハロゲン、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハロアルコキシ、C_{1～6}アルキル-C_{1～6}アルコキシ、C

N、OH、NR^{2a}R^{2b}、C(O)R^{2a}、C(O)OR^{2a}、C(O)NR^{2a}R^{2b}、SR^{2a}、S(O)R^{2a}、S(O)R^{2a}、C_{3～8}シクロアルキルおよびC_{3～8}ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキル基

は、1～4個のR^{2c}基で必要に応じて置換されるか；

あるいは、同じ炭素に連結している2つのR²基は、一体となって、オキソ基(=O)を
形成するか；

あるいは、2つのR²基は、一体となって、5～6個の環メンバーならびにN、Oおよび
Sからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロア
ルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR^{2d}基で必要に
応じて置換され；

R^{2a} およびR^{2b} は、各々独立して、水素およびC_{1～6}アルキルからなる群より選択
され；

各R^{2c} は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}ハ

ロアルコキシ、CNおよびNR^{2a}R^{2b}からなる群より選択され；

各R^{2d} は、独立して、水素およびC_{1～6}アルキルからなる群より選択されるか、また

は同じ環原子に結合している2つのR^{2d}基は、一体となって、(=O)を形成し；

30

40

50

R^3 は、1～4個の R^3 基で各々必要に応じて置換される、フェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲンおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群より選択され；

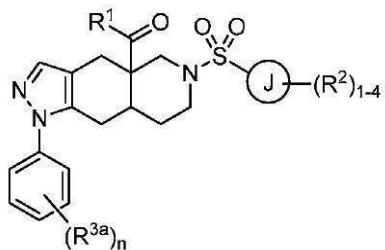
下付き文字 n は、0 ~ 3 の整数である)

またはその塩および異性体を有する、項目 16 に記載の方法。

(項目18)

前記オクタヒドロ縮合アザデカリンが、式：

【化 1 6】



10

(式中、

R^1 は、 R^{1-a} から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の基で必要に応じて置換される、5 ~ 6 個の環メンバーならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環であり；

各 R^1 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、N-オキシドおよび C_{3-8} シクロアルキルからなる群より選択され；

環 J は、5 ~ 6 個の環メンバーならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有するアリール環およびヘテロアリール環からなる群より選択され；

各 R² は、独立して、水素、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン、C₁ ~ 6 ハロアルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、C₁ ~ 6 アルキル-C₁ ~ 6 アルコキシ、C N、O H、N R^{2a} R^{2b}、C(O)R^{2a}、C(O)OR^{2a}、C(O)NR^{2a}R^{2b}、S R^{2a}、S(O)R^{2a}、S(O)R^{2a}、C₃ ~ 8 シクロアルキル、ならびに N、O および S からなる群より各々独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルからなる群より選択されるか；

あるいは、隣接する環原子上の2つのR²基は、一体となって、5～6個の環メンバーならびにN、OおよびSからなる群より各々独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクロアルキル環を形成し、ここで、該ヘテロシクロアルキル環は、1～3個のR^{2c}基で必要に応じて置換され；

R^2a 、 R^2b および R^2c は、各々独立して、水素および C_{1-6} アルキルからなる群より選択され；

各 R^3 は、独立して八日ゲンであり：

下付き文字 n は、0 ~ 3 の整数である)

またはその塩および異性体を有する、項目 16 に記載の方法。

20

30

40

フロントページの続き

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0170768(US, A1)
国際公開第2007/131041(WO, A2)
米国特許第08557839(US, B2)
米国特許出願公開第2014/0038926(US, A1)
国際公開第2013/190097(WO, A1)
TSIGOS C、外1名, Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. , Annu Rev Med. , 1996年, Vol.47, Page.443-461
平田結喜緒, 14. 内分泌性高血圧の診断と治療アップデート, 日本内科学会雑誌, 日本, 2010年 9月10日, Vol.99, No.9, Page.294-304

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 01 N 33/48 - 33/98
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)